

Histaminfreisetzung nach rascher Infusion von Plasmasubstituten

Marianne Koch

1978

Aus der Anästhesieabteilung (Vorstand: Prof.Dr.A.Doenicke) der
Chirurgischen Poliklinik der Universität München (Direktor:
Prof.Dr.F.Holle)

HISTAMINFREISETZUNG NACH RASCHER INFUSION

VON PLASMASUBSTITUTEN



Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in
der gesamten Medizin an der
Ludwig-Maximilians-Universität
München

vorgelegt von

Marianne Koch

München 1978



1. Berichterstatter: Prof. Dr. A. Doenicke
 2. Berichterstatter: Prof. Dr. F. Holle
- Dekan: Prof. Dr. Wolfgang Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 19.12.1978

Mein besonderer Dank gilt:

Herrn Prof. Dr. med. A. Doenicke

für die Überlassung des Themas und für die
Beratung bei der Durchführung der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. med. W. Lorenz

(Vorstand der Abteilung für experimentelle
Chirurgie und Pathologische Biochemie der
Chirurgischen Universitätsklinik in Marburg)
für die Durchführung der Histaminbestimmun-
gen und für seine Beratung bei der Durchfüh-
rung der Arbeit.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Dem Andenken an
Prof.Dr.Rudolf. Schindler (1888 - 1968)
gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. Einleitung und Fragestellung	1
2. Versuchsbeschreibung und Methodik	4
2.1. Vorversuch	4
2.1.1. Probanden	4
2.1.2. Pharmakon	4
2.2. Hauptversuch	5
2.2.1. Probanden	5
2.2.2. Pharmaka	5
2.3. Versuchsanordnung und Verlauf	6
2.4. Methodik	8
2.4.1. Anamnese der Probanden	8
2.4.2. Bestimmung von Herzfrequenz und Blutdruck	8
2.4.3. Bestimmung von Histamin im Plasma	8
2.4.4. Zählung der Gesamtleukozyten, der basophilen Granulozyten, sowie Bestimmung des Hämatokrits	10
3. Ergebnisse	11
3.1. Vorversuch	11

	Seite
3.1.1. Plasmahistaminkonzentrationen	11
3.1.2. Klinische Befunde	12
3.1.3. Hämatokrit, Leukozytenzahl, basophile Granulozyten	13
3.2. Hauptversuch	13
3.2.1. Plasmahistaminkonzentrationen	13
3.2.1.1. Plasmahistaminkonzentration nach Infusion von Haemaccel ^R	14
3.2.1.2. Plasmahistaminkonzentration nach Infusion von Gelifundol ^R	14
3.2.1.3. Plasmahistaminkonzentration nach Infusion von Macrodex ^R	16
3.2.1.4. Plasmahistaminkonzentration nach Infusion von Plasmasteril ^R	16
3.2.2. Herzfrequenz und Blutdruck	17
3.2.3. Objektive und subjektive Wahrnehmungen am Probanden	18
3.3. Zusammenfassung der Ergebnisse	21
4. Diskussion	23
4.1. Methodenkritik	23
4.2. Diskussion der Ergebnisse	25
4.2.1. Pathergische Reaktionen als Ausdruck einer Anaphylaxie oder Anaphylaktoidie	25
4.2.2. Die Rolle des Histamins beim Zustandekommen von pathergischen Reaktionen nach Infusion von Plasmaersatzmitteln	25
4.2.3. Pathergische Reaktionen ohne Nachweis einer Histaminliberierung	28
4.2.4. Korrelation der Ergebnisse	31
4.2.5. Bewertung der Ergebnisse	36

5. Zusammenfassung	39
--------------------	----

6. Literaturverzeichnis	41
-------------------------	----

1. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Nachdem durch die Einführung der kolloidalen Blutersatzmittel - Dextrane, Gelatinepräparate und, in neuerer Zeit, Hydroxy-äthylstärke - in der Prophylaxe und Therapie des hypovolämischen Schocks und seiner Folgeerscheinungen ein großer Fortschritt zu verzeichnen war, mehrten sich in den letzten Jahren die Warnungen vor den Nebenwirkungen dieser Therapie (2,4,5,6,9,11,12,13,14,17,19,30-35,38-44,51,54,57-61,64).

Die Vorteile der Applikation solcher Substanzen im Vergleich zu Vollblut oder auch menschlichem Plasma und seinen Fraktionen lagen und liegen (solange für diese keine zwingende Indikation besteht) zunächst auf der Hand:

Keine Kompatibilitätsprüfungen, dadurch rasche Einsatzmöglichkeit,
keine bakterielle oder virale Kontamination,
keine Verfügbarkeits- und Lagerungsprobleme,
relativ günstige Kosten.

Die gute Verträglichkeit wurde zunächst durch Zahlen belegt, die die Häufigkeit von unerwünschten Nebenwirkungen in einer Größenordnung auswiesen, die zu der Vernachlässigung dieser Quoten zu berechtigen schien (65). Die Quote der Zwischenfälle für Dextran betrug demnach zwischen 1955 und 1968 0,03‰. (42).

Spezielle Eigenschaften der Kolloide, so die nachgewiesene günstige Beeinflussung der Mikrozirkulation und damit die antithrombotische Wirkung von Dextranen (1,7,15,26,56) hat die Indikation für den Einsatz der Plasmaexpander noch erweitert.

Bei den nun in zunehmendem Maße aufgetretenen Unverträglichkeitserscheinungen stehen anaphylaktoide, bzw. anaphylaktische

Reaktionen an der Spitze (4,5,12,17,51,54,56,58,60,64).

Durch die Einführung der Messbarkeit der Histaminkonzentration im menschlichen Plasma und Vollblut (29,38) konnte nachgewiesen werden, daß es sich bei einer großen Anzahl dieser Reaktionen um histaminbedingte, durch endogene Histaminausschüttung verursachte Veränderungen an der Haut, im Magensekret, im Respirationstrakt und im Herz-Kreislaufsystem handelt (9,10,12,16,24,37,40,43,49,58). Es wurde aber auch nachgewiesen, daß die Pathogenese der Veränderungen keine einheitliche, für alle Typen von Volumenersatzmitteln geltende sein konnte (11,30,47,49,50,58,60).

Es wurde weiterhin eine Korrelation zwischen der Pathergiequote und dem physiologischen Zustand des Plasma-Ersatz-Empfängers nachgewiesen, wobei sich signifikante Unterschiede ergaben, je nachdem, ob das Volumensubstitut im Schock/ohne Schock, prä-/intraoperativ, bzw. mit/ohne Narkose appliziert wurde (10,11,49,58).

Da ein Erkennen der im einzelnen Fall vorliegenden Pathergieart mit klinischen Parametern nicht möglich ist (10), müssen für die Prophylaxe und die Therapie solcher oft lebensbedrohlicher Reaktionen die pathophysiologischen Mechanismen bekannt sein.

In diesem Sinn soll die hier vorgelegte Arbeit folgendes untersuchen:

1. Erfolgt bei rascher Infusion von verschiedenen, unter gleichen Bedingungen applizierten Plasmaersatzmitteln
 - a) eine klinische Symptomatik, die auf Unverträglichkeitsreaktionen hinweist?
 - b) ein Anstieg der Plasmahistaminkonzentration?

2. Korrelieren die gefundenen Plasmahistaminwerte mit den klinischen Befunden?
3. Lässt sich eine Aussage in Bezug auf die Häufigkeit der zu erwartenden Unverträglichkeitsreaktionen nach den einzelnen Volumenersatzmitteln machen?

2. VERSUCHSBESCHREIBUNG UND METHODIK

Es wurden zwei Versuchsreihen vorgenommen:

Versuch I = Vorversuch an 10 Probanden mit nur einer Art Blut-
ersatzmittel

Versuch II = Hauptversuch an 40 Probanden unter Verwendung von
vier verschiedenen Blutersatzmitteln, die nach ei-
ner randomisierten Tabelle zum Einsatz kamen.

2.1. Vorversuch

2.1.1. Probanden

Die Probanden waren 10 gesunde, freiwillige Personen, da-
von 8 Männer im Alter von 22 bis 33 Jahren und einem Ge-
wicht zwischen 60 und 80 kg, sowie 2 Frauen im Alter von
21 bzw. 25 Jahren und einem Gewicht von 50 bzw. 60 kg.

4 der Versuchspersonen (Proband 1/2,3,6 und 8) hatten in
der Vergangenheit eine oder mehrere, zum Teil mehrere
Jahre zurückliegende Operationen durchgemacht, bzw. Infu-
sionen erhalten.

Bei Proband 5 und 6 ergab die Anamnese eine allergische
Diathese.

2.1.2. Das Pharmakon

Hydroxyäthylstärke (Plasmasteril^R), Fa.FRESENIUS, Bad
Homburg, Charge 2825

Zusammensetzung:

1000 ml enthalten 6% Hydroxyäthylstärke (HÄS 450/0,7)
(O-(2-Hydroxyäthyl)-aminopectin-hydrolysat), Substitu-

tionsgrad 0,7, Durchschnitts-Molekulargewicht $\overline{M}_w$: 450 000 in isotonischer Natriumchloridlösung.

2.2. Hauptversuch

2.2.1. Probanden

Der Versuch wurde an 40 gesunden, freiwilligen Personen durchgeführt - meist Studenten oder Assistenten der Klinik -, davon

30 Männer im Alter zwischen 20 und 42 Jahren und einem Gewicht zwischen 59 und 90 kg und

10 Frauen im Alter zwischen 20 und 31 Jahren und einem Gewicht zwischen 47 und 63 kg.

Von den 40 Personen hatten 16 in der Vergangenheit Operationen gehabt (meist Appendektomien), wobei es nicht sicher feststellbar war, ob sie dabei ein Plasmaersatzmittel erhalten hatten.

9 Probanden gaben eine - teilweise nur geringfügige - allergische Disposition an (Prob. II/5,6,8,12,14,15,19,21,33) (Siehe Tabelle 11).

Bei einem Probanden war nach Injektion von Suxamethonium eine Histaminausschüttung nachweisbar gewesen (Prob.II/13).

2.2.2. Die Pharmaka

a) Haemaccel^R, Fa. BEHRINGWERKE, Marburg, Charge 3539
Zusammensetzung:

1000 ml enthalten 3,5% vernetzte Polypeptide in Elektrolytlösung (Na,K,Ca,Cl), $\overline{M}_w$ 35 000

b) Gelifundol S^R, Fa. BIOTEST-Serum-Institut, Frankfurt/M., Charge 091 084

Zusammensetzung:

1000 ml enthalten 55 g Oxypolygelatine in Elektrolytlösung (Na,Ca,Cl), $\overline{M}_w$ 30 000

c) Macrodex^R 6%, Fa. KNOLL, Ludwigshafen, Charge 4750 H 4

Zusammensetzung:

1000 ml enthalten 60 g Dextran, 9 g NaCl, M $\bar{W}$ 60 000

d) Plasmasteril^R, Fa. FRESENIUS, Bad Homburg, Charge 2778

Zusammensetzung:

1000 ml enthalten 60 g Hydroxyäthylstärke, Substitutionsgrad 0,7, M $\bar{W}$ 450 000, in isotonischer Kochsalzlösung

Von jedem dieser Plasmasubstitute kamen 10 Flaschen zu je 500 ml in Anwendung. Die Auswahl erfolgte streng nach einer randomisierten Tabelle (siehe Tabelle A).

2.3. Versuchsanordnung und Verlauf

Die Probanden, die nüchtern waren und seit 36 Stunden kein Medikament genommen haben durften, lagen in einem luftigen, hellen Raum auf einer Liege.

Es wurden eine Blutdruck-Manschette, sowie (im Vorversuch) EKG-Elektroden angelegt.

In die rechte Cubitalvene wurde eine Kanüle (Braunüle) gelegt und aus ihr Blut zur Messung der Laborwerte entnommen, in die linke Cubitalvene wurde eine Kanüle zur Entnahme von 500 ml Blut und zur anschließenden Infusion des Plasmaersatzmittels gelegt.

Der Test begann mit der Entnahme von 500 ml Blut mit Hilfe eines Blutspendebestecks (nach der Technik von Messmer et al. (43) in ca. 3-7 Minuten. 30 Sekunden später wurden 500 ml des jeweiligen Plasmaersatzmittels mit einer Temperatur von 37°C und einer Geschwindigkeit von ca. 2ml/kg und Minute unter Druck infundiert. Die Gesamtinfusionszeit lag zwischen 4 und 6 Minuten. Der Pro-

band blieb anschließend noch 30 Minuten liegen und wurde danach noch eine weitere Stunde beobachtet.

Die Messungen bzw. Laborbestimmungen erfolgten

1. Bei Versuchsbeginn
2. Nach Entnahme von 500 ml Blut (0-Wert)
3. 1 Minute nach Infusionsende (1')
4. 5 Minuten nach Infusionsende (5')
5. 10 Minuten nach Infusionsende (10')
6. 20 Minuten nach Infusionsende (20')

Folgende Bestimmungen wurden durchgeführt:

Blutdruck

Pulsfrequenz

Histaminkonzentration im Plasma (2 x Leerwert)

Im Vorversuch zusätzlich: Leukozytenzahl

Basophile Granulozyten

Hämatokrit

Bei Infusionen von Hydroxyäthylstärke wurde zusätzlich der Plasmahistaminwert in der 40. und 60. Minute nach Infusionsende bestimmt.

Ferner wurden die Versuchspersonen während der ganzen Zeit auf klinische Zeichen eventuell auftretender allergischer oder anaphylaktoider Reaktionen (Erythem, Urticaria, Quinckeödem, konjunktivale Injektion, Schnupfen, Niesen, Husten, Atembeschwerden, sowie andere subjektive Beschwerden) beobachtet und die Beobachtungen mit Zeitangaben notiert.

Die Probanden blieben nach Abschluß des Versuchs noch eine Stunde unter Beobachtung.

2.4. Methodik

2.4.1. Anamnese der Probanden

Gefragt wurde nach

Unverträglichkeiten (z.B. Erdbeeren, Penicillin, Kosmetika, Jod, Pflaster, Waschmittel, etc.)

Allergischen Manifestationen (z.B. Asthma, Heuschnupfen, Kontaktdermatitis, etc.)

Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises

Septischen Erkrankungen der letzten Monate, sowie Pneumonien

Früher erhaltenen Infusionen

Operationen

2.4.2. Bestimmung von Herzfrequenz und Blutdruck

Die Bestimmung der Herzfrequenz erfolgte im Vorversuch mittels der Durchschnittsperiode mit dem Standard-EKG (21), im Hauptversuch palpatorisch (A.radialis) mit Zählung einer Viertelminute.

Der Blutdruck wurde nach der Methode von Riva-Rocci unblutig gemessen. Hierzu wurde eine 12 cm breite Manschette am linken Oberarm angelegt und mit Hilfe eines Quecksilbermanometers auskultatorisch über der A.brachialis gemessen. Die unblutige Druckmessung wird bei jugendlichen Personen als genügend genau erachtet (23).

2.4.3. Bestimmung von Histamin im Plasma

Die Bestimmung der Histaminwerte im Plasma erfolgte nach Lorenz et al. (28,29,38,40).

Aus der Kanüle in der rechten Cubitalvene wurde mit einer Polyäthylenspritze 19,5 ml Blut langsam und ohne Blasen-

bildung entnommen. Die Spritze enthielt 2 mg Heparin in 0,5 ml 0,9% NaCl-Lösung. Die Probe wurde durchmischt, in Eiswasser gekühlt und sofort 30 Min. bei 1 000 x g und 1-2°C zentrifugiert. Danach wurden 6 ml Plasma entnommen, mit 2 ml 2N HClO₄ gemischt und anschließend noch einmal 10 Min. bei 1 800 x g zentrifugiert. Der Überstand wurde dann bis zur Histaminbestimmung bei -20°C maximal 30 Tage aufbewahrt.

Die Histaminbestimmung begann mit der Neutralisation des Perchlorsäure-Extraktes mit 2 N NaOH auf pH 6,5 und Adsorption des Histamins durch den Kationenaustauscher Dowex 50.

Die Säule wurde mit 5,0 ml 0,1 M Natriumphosphat-Puffer, pH 6,5, 1,0 ml zweifach destilliertem Wasser und 5,0 ml 1 N HCl gespült. Das unverdünnte Eluat der Säule wurde mit 5 N NaOH auf pH 11,5-12,0 gebracht und für 20 Min. in einem Erlenmeyerkolben mit 1,5 g solidem NaCl und 10 ml n-Butanol durch eine Maschine geschüttelt. Die Mischung wurde dann für 5 Min. mit 1 800 x g zentrifugiert, die organische Phase abgetrennt und 2 Min. lang mit 5 ml Natriumchlorid-gesättigter 0,1 N NaOH im Erlenmeyerkolben geschüttelt.

Nach 5-minütigem Zentrifugieren bei 1 800 x g wurde das Histamin in der wässrigen Phase durch 6-minütiges Schütteln von 8 ml der organischen Phase zusammen mit 3,0 ml 0,1 N HCl und 15 ml n-Heptan in einem 50 ml Erlenmeyerkolben neu verteilt. Diese Mischung wurde 5 Min. bei 1 800 x g zentrifugiert, danach die organische Phase abgesaugt. 2 ml der wässrigen Phase wurden in einem Teströhrchen in ein 21°C Wasserbad gebracht und mit 0,4 ml 1 N NaOH und 0,1 ml o-phthaldialdehyd-Lösung gemischt. Nach genau 4 Min. wurden 0,2 ml 3 N HCl hinzugegeben. Darauf wurde die Fluoreszenz mittels eines Zeiss Fluoreszenzspektrometers bei einer Tem-

peratur von $21 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ gemessen.

Die Reizschwellen-Wellenlänge lag bei 360 nm, die Fluoreszenzwellenlänge bei 450 nm. Die Eichung erfolgte durch Zugabe authentischen Histamins zum Plasma.

Der Histamingehalt wird angegeben in ng freie Base/ml Plasma.

2.4.4. Zählung der Gesamtleukozyten, der basophilen Granulozyten, sowie Bestimmung des Hämatokrits

Im Vorversuch wurden, zur selben Zeit, zu der Blut für die Histaminbestimmung abgenommen wurde, zwei Blutausstriche, eine Leukozytenzählung, sowie ein Hämatokrit erstellt.

Die Leukozytenzählung erfolgte entsprechend der Methode von Müller (1962) (46), während das Differentialblutbild nach Pappenheim ausgewertet wurde, wobei 1000 Zellen von jeder Probe differenziert wurden.

Der Gehalt an basophilen Zellen im venösen Blut wurde gemäß Hamerstone et al. (22) bestimmt. Der Gehalt der Basophilen im Blut wird angegeben als Zahl der Zellen/mm³.

Zur Bestimmung des Hämatokritwertes wurde Blut in zwei heparinisierte Glaskapillaren gebracht, diese verschlossen, ca. 5 Min. bei $10\,000 \times g$ zentrifugiert und die Erythrozytensäule anschließend mittels eines Auswertungsgerätes abgelesen.

3. ERGEBNISSE

3.1. Vorversuch

3.1.1. Plasmahistaminkonzentrationen

Die rasche Infusion von Hydroxyäthylstärke führte bei keiner der zehn Versuchspersonen innerhalb der Untersuchungszeit zu einer signifikanten Histaminfreisetzung (Tabelle 2).

Nach Lorenz et al. (39,40) hätten dafür

- a) Plasmahistaminspiegel von mehr als 1 ng/ml
- b) Eliminationskurven des Histamins im Plasma nachweisbar sein müssen.

In Tabelle A kommt zum Ausdruck, daß die zu fordernden Plasmahistaminspiegel in keinem Fall und zu keinem Zeitpunkt erreicht wurden und daß auch keine Abnahme des Plasmahistaminspiegels nach vorherigem signifikanten Anstieg nachzuweisen war. Bei Versuchsperson I/3 ist zwar eine geringe Abnahme des Histaminspiegels dokumentiert, doch ist anzuführen, daß Histaminspiegel unter 1 ng/ml Plasma sich im Bereich der Normwerte bewegen und außerdem mit geringerer Präzision bestimmt werden können als Histaminspiegel im Bereich von 2-3 ng/ml, wie sie nach Gelatine- und Dextranapplikation mit größerer Häufigkeit beobachtet werden (30,39).

Pr.Nr.	VB	1'	5'	10'	20'
I/1	0,2	0	0,2	0,2	0,3
2	0,2	0,2	0,2	0,1	0
3	0	0,2	0,2	0,1	0
4	0	0,2	0	0	0,1
5	0	0,1	0	0	0,1
6	0	0	0	0,2	0
7	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0
9	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0

Tab.A Plasmahistaminspiegel im Vorversuch

Pr.Nr.: Probanden-Nummer

VB: Vor Blutabnahme

Zeitangaben jeweils nach Infusion
von Hydroxyäthylstärke.

Plasmahistaminkonzentration in ng/ml.

3.1.2. Klinische Befunde

Bei keiner der 10 Versuchspersonen kam es im Verlauf des Versuches zu signifikanten Pulssteigerungen oder Blutdruckveränderungen (Anlage 2).

Die geringfügigen Schwankungen der beiden Parameter zum Zeitpunkt der Blutentnahme, bzw. Infusionsbeginn, müssen mit der Volumenverringerung in Zusammenhang gebracht werden. Sie waren in keinem Fall so stark, daß man dadurch auf eine anaphylaktoide oder allergische Reaktion schließen durfte, wozu erst eine Schwankung der Pulsfrequenz um mehr als 20/min., bzw. eine Schwankung des systol. Blutdruckwer-

tes um mehr als 20 mm Hg berechtigt (52).

Die sorgfältige Beobachtung der Probanden und ihre subjektiven Aussagen ergaben nur in einem einzigen Fall (I/4) eine Reaktion. Es trat dabei 3 Minuten nach Infusionsende ein flüchtiges (20 sek.) geringgradiges fleckiges Erythem am vorderen Thorax auf. Weitere subjektive Angaben konnten dabei nicht gemacht werden.

Diese Reaktion zeigt keine Entsprechung in Bezug auf den Plasmahistaminspiegel des Probanden zu diesem Zeitpunkt.

Bei allen anderen Probanden konnten keine typischen Veränderungen objektiver oder subjektiver Art festgestellt werden.

3.1.3. Hämatokrit, Leukozytenzahl, Basophile Granulozyten

Es traten bei allen Probanden nach der Abnahme von 500 ml Blut und der Infusion von 500 ml Hydroxyäthylstärke die charakteristischen Befunde einer Hämodilution auf. Die Veränderungen ließen damit keine Aussage hinsichtlich einer speziell für Histaminausschüttung typischen Reaktion zu. Sie werden deshalb in diesem Ergebnis nicht berücksichtigt (siehe auch "Methodenkritik" 4.1.).

3.2. Hauptversuch

3.2.1. Plasmahistaminkonzentrationen

Bei 6 der 40 Versuchspersonen konnte eine Erhöhung des Plasmahistaminspiegels nach Infusion eines Blutersatzmittels nachgewiesen werden und zwar nach Infusion von

Haemaccel	2
Macrodex	1
Plasmasteril	2
Gelifundol S	1

Siehe folgende Tabellen.

In jedem dieser Fälle wurden die erwähnten Bewertungskriterien erfüllt, nämlich das Ansteigen der Plasmahistaminkonzentration auf Werte über 1 ng/ml innerhalb von 10 Min. nach Infusion, sowie eine charakteristische abfallende Kurve der darauf folgenden Werte, im Sinne einer Eliminationskurve.

3.2.1.1. Plasmahistaminkonzentration nach Infusion von Haemaccel^R

Nach intravenöser Infusion von Haemaccel konnten bei Proband II/3 erhöhte Plasmahistaminwerte bis zu 1,1 ng/ml nachgewiesen werden, die dann - in einer Eliminationskurve - innerhalb von 10 Min. wieder bis zur Norm absanken. Bei Proband II/38 erfolgte von der 1. Minute nach Infusionsende bis zur 10. Minute ein starker Anstieg der Plasmahistaminwerte bis auf 4,2 ng/ml, die dann bis zur 30. Minute in für eine Eliminationskurve typischen Weise wieder bis auf den Normalwert von 0,5 ng/ml abfielen.

3.2.1.2. Plasmahistaminkonzentration nach Infusion von Gelifundol S^R

Nach rascher Infusion von Gelifundol S^R ergaben sich bei einem Probanden (II/16) erhöhte Plasmahistaminwerte im Sinne einer Histaminausschüttung. Die Werte stiegen in der 5. Minute auf 1,0 ng/ml, um dann bis zur 30. Minute wieder auf 0,3 ng/ml abzufallen.

Haemaccel:

Pr.Nr.	VB	0'	1'	5'	10'	20'	30'
II/3	0	0,4	0,6	1,1	1,0	0,5	0,3
7	0	0,1	0	0	0	0	0
9	0	0,4	0,3	0,3	0,2	0,4	0,6
13	0	0	0	0	0	0	0
28	0	0,4	0,5	0,3	0,3	0,8	0,3
29	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,1	0,2
30	0,3	0,3	0,2	0,2	0,4	0,4	0,2
34	0,1	0,3	0,2	0,3	0,7	0,3	0,3
38	0,3	0,4	0,7	1,7	4,2	3,0	0,5
39	0,1	0,1	0,1	0,1	0,3	0,1	0,2

VB: Vor Blutabnahme, Histaminwerte in ng/ml.

Gelifundol S^R:

Pr.Nr.	VB	0'	1'	5'	10'	20'	30'
II/10	0	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,1
12	0,2	0,3	0,2	0,3	0,3	0,4	0,4
16	0,3	0,5	0,4	0,8	1,0	0,6	0,3
17	0,2	0	0,3	0,9	0,9	0,4	0,3
20	0,1	0,1	0	0,2	0	0,1	0
22	0,1	0,1	0,1	0	0,2	0	0
23	0,1	0,1	0,1	0	0,1	0	0
24	0,6	0,8	0,6	0	0,5	0	0
36	0,1	0,1	0	0	0	0	0,1
40	0	0	0	0	0	0	0

VB: Vor Blutabnahme, Histaminwert in ng/ml.

3.2.1.3. Plasmahistaminkonzentration nach Infusion von Macrodex^R

Nach Infusion von Macrodex kam es in einem Fall (Proband II/15) zu erhöhten Plasmahistaminwerten. Dabei stiegen die Werte bis zur 15. Minute auf 1,2 ng/ml und fielen dann bis zur 20. Minute in charakteristischer Weise wieder bis auf 0,3 ng/ml ab.

Macrodex^R:

Pr.Nr.	VB	0'	1'	5'	10'	20'	30'
II/2	0	0,1	0,1	0,1	0,2	0,1	0,1
6	0,4	0,4	0,4	0,2	0,3	0,3	0,2
14	0,1	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,2
15	0,4	-	0,3	1,2	0,7	0,3	0,3
18	0,1	0,3	0	0,1	0	0	0
21	0	0	0	0	0	0	0
25	0,1	0,4	0,4	0,4	0,1	0,3	0,3
27	0	0	0	0	0	0	0,3
32	0	0,3	0	0	0	0	0
35	0,2	0,2	-	0,2	0,2	0,1	0

VB: Vor Blutabnahme, Histaminwerte in ng/ml.

3.2.1.4. Plasmahistaminkonzentration nach Infusion von Plasmasteril^R

Nach rascher Infusion von Plasmasteril konnten bei 2 Probanden erhöhte Histaminwerte festgestellt werden: Bei Proband II/1 stiegen die Werte bis zur 10. Minute nach Infusionsende auf 1,0 ng/ml, um dann ab der 20. Minute wieder auf den Normbereich zurückzugehen. Bei

Proband II/35 stieg der Plasmahistaminspiegel bis zur 20. Minute auf 1,3 ng/ml, fiel dann bis zur 30. Minute auf 1,0 ng/ml ab, um bis zur 40. Minute wieder auf 1,6 ng/ml zu steigen. In der 60. Minute konnte kein Histamin mehr im Plasma nachgewiesen werden.

Plasmasteril^R:

Pr.Nr.	VB	0'	1'	5'	10'	20'	30'	40'	60'
II/1	0,4	0,3	0,6	0,8	1,0	0,2	0,2	0,2	0,2
4	0,3	0,3	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,2
5	0,2	0,3	0,2	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	0,2
8	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,3	0,3	0,3	0,1
11	0,2	0,6	0,3	0,3	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
19	0	0,1	0	0	0	0	0	0	0
26	0,2	0,3	0,3	-	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
31	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0
33	0,3	0,1	0,1	0,1	0,4	1,3	1,0	1,6	0
37	0,1	0,3	0,1	0	0,1	0	0	0	0

BV: Vor Blutabnahme, Histaminwerte in ng/ml

3.2.2. Herzfrequenz und Blutdruck

Von den 40 Probanden konnte nur bei zwei (II/38, II/29) ein eindeutiges Ansteigen der Herzfrequenz nach Infusion eines Blutersatzmittels nachgewiesen werden.

Proband II/38: Die Frequenz lag bei Versuchsbeginn bei 92/min, betrug nach der Blutentnahme 88 und stieg nach Ende der Infusion bis auf 116/min. Noch 10 Minuten später betrug die Pulsrate 108/min.

Ein Frequenzanstieg um mehr als 20 Schläge/min. ist nach Ring/Meßmer (52) als signifikant zu werten.

Der Blutdruck des Probanden war während der ganzen Zeit fast unverändert (systolische Werte zwischen 130 und 140, diastolische zwischen 70 und 90 mm Hg).

Dieser Proband hatte ferner deutliche weitere Zeichen einer allergischen bzw. anaphylaktoiden Reaktion (siehe 3.2.3.).

Proband II/29: Hier lag die Pulsfrequenz bei Versuchsbeginn bei 108/min., sank nach Blutentnahme auf 92, stieg während der Infusion auf 116, um dann bis zur 5. Minute nach Infusion wieder auf 92 abzusinken. 10. Minute: 100/min. Der Blutdruck hielt sich in dieser Zeit stabil bei 115/55-65 mm Hg.

Auch hier kam es zu weiteren klinischen Zeichen einer Unverträglichkeitsreaktion (siehe 3.2.3.).

Bei allen anderen Versuchspersonen war keine wesentliche Änderung der Pulsfrequenz bzw. des Blutdrucks nach Applikation der Infusion zu beobachten.

3.2.3. Objektive und subjektive Wahrnehmung am Probanden

Von den 40 Versuchspersonen zeigten 7 eindeutige klinische Symptome, die als Unverträglichkeitsreaktionen anzusprechen waren.

Zur Objektivierung und Einordnung der Befunde wurde die von Ring und Meßmer (52) festgelegte Tabelle der klinischen Schweregrade von Unverträglichkeitsreaktionen herangezogen:

- I Die Reaktion manifestiert sich lediglich an der Haut als Flush, Urtikaria oder lokale Venenreaktion. Auch geringe Fieberschübe bei Albuminspätreaktion werden hier eingeordnet.

- II. Die Reaktion manifestiert sich hämodynamisch als Tachykardie (Pulsfrequenzerhöhung $>20/\text{min.}$) und/oder Blutdruckabfall (systolisch $>20 \text{ mm Hg}$), am Respirationstrakt als Dyspnoe oder am Magen-Darmtrakt als Nausea, Erbrechen oder Defäkation.
- III. Die Reaktion führt zum Schock oder zu einem lebensbedrohlichen Spasmus der glatten Muskulatur (Bronchus-, Uteruskontraktion).
- IV. Die Reaktion führt zum Herz- und/oder Atemstillstand.

Bei den an den Probanden festgestellten Reaktionen handelt es sich um Symptome der Schweregrade I und II.

Im einzelnen:

Proband II/9: (Haemaccel) Grad I

(25 J., weibl., 60 kg. Keine Unverträglichkeiten, Allergien, Krankh.d.rheumat.Formenkreises bekannt. Vor 1/2 Jahr Plasmasubstitut - Hydroxyäthylstärke - reaktionslos erhalten).

Während der Infusion (1 Min.nach Beginn): Gefühl der "Hitze im ganzen Körper". Gesicht weist für 20 sek. Flush auf.

1 nach Inf.Ende: Erneuter Flush im Gesicht, an den Ohren, Hitzegefühl i.re.Arm. Kopf sei "ganz heiß".

Abklingen der Symptome nach 3 Min.

Proband II/17: (Gelifundol) Grad I

(21 J., weibl., 62 kg. Außer einer Neigung zu Lichtdermatosen keine Unverträglichkeit, keine Allergien, keine Krankh.d.rheumat. Formenkreises. Mit 4 J.Pneumonie, mit 5 J.Hepatitis, mit 6 J. Appendektomie).

1' nach Infus.Ende: Jucken im Gesicht, ausgeprägter Flush.

3' nach Infus.Ende: Quaddeln am Hals und Gesicht, hinter den Ohren

4-7' nach Infus.Ende: Erythem und Urtikaria an den Schultern, Rücken, Stamm (segmentale Reakt. Th 12)

30' nach Infus.Ende: Urtikaria persistiert. Cortison injiziert.

Proband II/20: (Gelifundol) Grad I

(24 J., männl., 71 kg, geringgrad.Neigung zu Heuschnupfen, Appendektomie mit 4 J.)

3' nach Infus.Ende: "Leichtes Kribbeln am Hals", leichtes Erythem

5' nach Infus.Ende: An dieser Stelle Urtikaria-Quaddel, Juckgefühl. Nach 10 Min.Abklingen

Proband II/29: (Haemaccel) Grad II

(23 J., weibl., 47 kg (!). Keine Unverträglichk., Allergien etc. bekannt. Vor 2 J.Appendektomie)

3' nach Infus.Beginn: "Herzklopfen" (Frequenz vorh.92, jetzt 116), Hitzegefühl. Geringgrad.Flush an Gesicht und Hals

60' nach Infus.Ende: "Warm-Kalt-Gefühl", Nausea, Erbrechen, Orthostat.Kollaps (nach Aufstehen)

Proband II/36: (Gelifundol) Grad I

(27 J., männl., 68 kg. Keine Unverträglichk., Allergien, rheumat. Erkrank.etc bekannt.)

6' nach Infus.Ende: Quaddel auf der Stirn und auf d.li. Schulter. Juckgefühl.
Danach: weitere Erythem-artige Flecken
i.Gesicht

Nach 20 Min.Abklingen

Proband II/38: (Haemaccel) Grad II

(33 J., männl., 80 kg. Keine Unverträglichk., Allergien, Erkrank. d.rheumat.Formenkreises bekannt. Vor 7 J. Appendektomie. Vor 2 Wochen Narkose mit Ethrane.)

- 3' nach Infus.Beginn: "Nase kribbelt"
- 4' nach Infus.Beginn: Flush, feuchte Handinnenflächen
- 2' nach Infus.Ende : Druck im Thorax. Erschwerte Atmung.
Puls 116 (vorh.88)
- 3' nach Infus.Ende : Dyspnoe verschwunden, Erythem i.Ab-
klingen, noch feuchte Hände und Nasen-
kribbeln. Puls 112
- 10' nach Infus.Ende : Alle äußeren Symptome abgeklungen,
Puls 108

Proband II/39: (Haemaccel) Grad I

(26 J., männl., 67 kg. Keine Unverträglichk., Allergien - Großvater hatte Bronchialasthma - , keine Krankh.des rheumat. Formenkreises. Mit 14 J.Pneumonie)

- Bei Infus.Ende: Erythematöse Makula, 5-Mark-Stück groß,
auf der Brust
- 2' nach Infus.Ende: Quaddelbildung an dieser Stelle. Feuchte
Hände
Abklingen der Hauterscheinungen nach 30
Min.

3.3. Zusammenfassung der Ergebnisse

Vorversuch:

Nach rascher Infusion von Plasmasteril bei 10 Versuchspersonen trat in einem Fall eine mögliche Unverträglichkeitsreaktion in Form eines flüchtigen Erythems am Thorax auf. Bei keiner der 10 Personen konnte eine Erhöhung der Plasmahistaminwerte festgestellt werden.

Hauptversuch:

Nach rascher Infusion von 4 verschiedenen Volumenersatzmitteln (Haemaccel, Gelifundol S^R, Macrodex und Plasmasteril) nach einer

randomisierten Tabelle traten bei 7 von 40 Probanden Unverträglichkeitserscheinungen auf und zwar

4 nach Infusion von Haemaccel

3 nach Infusion von Gelifundol.

Diese Reaktionen zeigten sich vorwiegend an der Haut in Form von Flush, Urticaria, Erythemen, bei 2 Probanden auch durch vorübergehende Tachykardien, in einem Fall durch erschwerte Atmung. Blutdruck-Alterationen wurden nicht bekannt. Bei 6 Probanden wurden nach der Infusion erhöhte Plasmahistaminspiegel gemessen, davon einmal mehr als 4 ng/ml. Nur in diesem einen Fall (II/38) ergab sich eine Korrelation zwischen den klinischen Erscheinungen und den erhöhten Plasmahistaminwerten. Die anderen erhöhten Histaminwerte zeigten sich nicht bei Versuchspersonen, die klinische Symptome boten.

Bei den Versuchspersonen, die Unverträglichkeitsreaktionen zeigten, ließ eine (II/20) - von 7 - (=14,2%) anamnestisch eine - geringe - allergische Diathese erkennen. Bei den übrigen 43 Probanden, die keine Reaktion zeigten, hatten acht (=19%) früher allergische Manifestationen.

4. DISKUSSION

4.1. Methodenkritik

Die für diese Arbeit gewählten Versuchsanordnungen und Methoden enthalten einige Faktoren, die möglicherweise einer weiteren Erläuterung bedürfen.

Im Vorversuch wurden neben den Parametern des Plasmahistaminspiegels, der Herzfrequenz und des Blutdrucks auch jeweils eine Bestimmung der Gesamtleukozyten, der basophilen Granulozyten und des Hämatokrits erstellt.

Das Interesse galt dabei in erster Linie der möglichen relativen Abnahme der Basophilen, die eine Degranulierung und damit Histaminfreisetzung anzeigen würde.

Abgesehen davon, daß manche Autoren (48) die grundsätzliche Zuverlässigkeit und den Aussagewert dieses Tests anzweifeln, ergibt sich bei einer unmittelbar vorausgehenden Blutabnahme von 500 ml und anschließender Infusion eines kolloidalen Ersatzmittels eine Hämodilution, deren Werte sich nicht mehr so standardisieren lassen, daß eine zuverlässige Aussage in Bezug auf eine zusätzliche allergische oder anaphylaktische Reaktion möglich wäre. Es wurde deshalb auf eine Einbeziehung der gewonnenen Werte in die Ergebnisse dieser Arbeit verzichtet.

Die Tatsache der vorausgehenden Blutabnahme von 500 ml wirft die Frage auf nach den physiologischen Reaktionen auf diesen Blutverlust und deren Auswirkung wiederum auf die Verträglichkeit des jeweiligen Plasmaexpanders.

Übereinstimmend wird berichtet (4,52,54,58), daß die meisten Un-

verträglichkeitsreaktionen auftreten, wenn Plasmasubstitute einem wachen Patienten ohne vorherigen Blutverlust als "Präfusion" verabreicht werden. Die Autoren weisen auch auf die "Schutzwirkung" durch Narkose und im Schock hin.

Die Tatsache, daß es in dieser Versuchsreihe gelungen ist, anaphylaktoide Reaktionen auch nach Abnahme von 500 ml Blut zu provozieren, d.h. bei physiologisch erhöhten Katecholamin- und Cortisolkonzentrationen, läßt die Frage offen, ob die Quote der beobachteten Reaktionen ohne vorherige Blutabnahme nicht noch höher gewesen wäre.

Die Menge des abgenommenen Blutes und die Menge des anschließend infundierten Pharmakons (jeweils 500 ml) wurde einheitlich gehalten, obwohl das Gewicht der Probanden unterschiedlich war. Anaphylaktoide Reaktionen wurden dann auch sowohl bei einem 47 kg (II/29), als auch bei einem 80 kg (II/38) schweren Probanden beobachtet. Über die Dosisabhängigkeit der einzelnen pathergen Reaktionen kann deshalb in dieser Arbeit keine Aussage gemacht werden.

Es würde sich bei künftigen ähnlich angelegten Untersuchungen empfehlen, die Plasmahistaminkonzentrationen über einen längeren Zeitraum hinweg zu kontrollieren.

Die bei einem Probanden aufgetretenen Kreislauf-Komplikationen mit Nausea und Erbrechen 60 Min. nach Infusionsende können sowohl vegetativ gesteuert, als auch durch Histamin ausgelöst worden sein, was wegen des bereits abgebrochenen Versuchs nicht mehr zu objektivieren war.

Ferner würde die Konzentrationserhöhung des Plasmahistamins nach einem zeitlichen Intervall für eine indirekte Liberation sprechen, d.h. für ein durch andere biogene Amine oder ein allergisches Geschehen induzierte Ausschüttung (siehe 4.2.2.).

4.2. Diskussion der Ergebnisse

4.2.1. Pathergische Reaktionen als Ausdruck einer Anaphylaxie oder Anaphylaktoidie

Die beobachteten Unverträglichkeitserscheinungen müssen als Ausdruck einer anaphylaktischen oder anaphylaktoiden Reaktion auf die Applikation der jeweiligen Prüfkontrolle angesehen werden. Nach übereinstimmender Definition (9,49,52) versteht man unter Anaphylaxie ("Allergie") die unter Einwirkung einer Antigen-Antikörper-Reaktion zustande kommende Sofortreaktion im Gesamtorganismus. Anaphylaktische Schockreaktionen oder Schockfragmente entwickeln sich nur bei Vorliegen von Antikörpern, also bei bestehender Sensibilisierung.

Unter Anaphylaktoidie hingegen versteht man Reaktionen, die ohne Vorhandensein von Antikörpern auftreten und zwar in zweierlei Form: a) Zellulär und damit mit direkter Einwirkung auf die Mastzelle und folgender Histaminfreisetzung, b) Humoral über die Bildung von Kininen und erst darauf folgender (sekundärer) Histaminfreisetzung. Reaktionen dieser Art sind jedoch auch ohne signifikante Veränderung des Plasmahistaminspiegels möglich (49).

Die klinische Unterscheidung der beiden Reaktionsarten ist bis jetzt nicht möglich (9,49). Man kann deshalb die in dieser Versuchsreihe aufgetretenen Unverträglichkeitsreaktionen nicht ohne weiteres der einen oder anderen Gruppe zuordnen.

4.2.2. Die Rolle des Histamins beim Zustandekommen von pathergischen Reaktionen nach Infusion von Plasmaersatzmitteln

Bei früheren Arbeiten über dieses Thema wurde nachgewiesen, daß die in Versuchsreihen an Hunden und Menschen beobachteten Unverträglichkeitsreaktionen nach Infusion von Plasmasubstituten - speziell nach Gelatinepräparaten wie Haemoccel - typischen Histaminwirkungen entsprachen und von einem signifikanten Anstieg der

Plasmahistaminkonzentration begleitet waren (4,9,10,11,17,28, 31,32,43,59).

Es konnte dabei folgendes gezeigt werden:

1. Die beobachteten klinischen Symptome entsprechen den bekannten Wirkungen nach exogener i.v.-Applikation von Histamin (27), nämlich:
 - Stimulation von Magensaftsekretion
 - Erythem
 - Tachykardie
 - Hypotension
 - Lidödem, Glottisödem
 - Urticaria
 - Erhöhung des bronchialen Widerstandes bis zum Bronchospasmus
2. Es besteht eine direkte Korrelation zwischen der Höhe der Plasmahistaminkonzentration und der Schwere der beobachteten klinischen Symptome (28,34,35), wobei als Schwellenwerte Histaminkonzentrationen von
 - 0 - 1 ng/ml keine Reaktion
 - 1 - 2 ng/ml Sekretionsanstieg von Magensaft
 - 3 - 5 ng/ml Tachykardie
 - 6 - 8 ng/ml Hypotension
 - 7 - 12 ng/ml Bronchospasmus verursachen. Um 100 ng/ml muß mit Herzstillstand gerechnet werden (28).
3. Es besteht eine Abhängigkeit der Pathergiequote von der Charge des Infusionsmittels (31).
4. Unverträglichkeitsreaktionen können durch eine Prämedikation mit einer Kombination von Histamin-Rezeptor-Antagonisten ("Blocker") verhindert werden (z.B. Dimethpyridin als H_1 -Rezeptor-Antagonist und Cimetidin als H_2 -Rezeptor-Antagonist (33)), was wiederum die Histamin-Liberation als Ursache für die Unverträglichkeitsreaktionen beweist.

5. Auch der Pathomechanismus der Histaminfreisetzung und -wirkung scheint weitgehend geklärt:

Histamin liegt im Organismus vorgebildet in Speicherzellen vor, von denen die Mastzellen die wichtigsten sind (43). Die Speicherung erfolgt in Zellgranula, im Fall der Mastzelle in Form einer Komplexbildung mit Heparin und Heparin-ähnlichen sauren Mucopolysacchariden. Gelangt der Heparin-Histamin-Komplex in den extrazellulären Raum, so erfolgt die Histaminfreisetzung, vermutlich durch eine Reaktion in der Art eines Ionenaustausches (47).

Als Ursache für die Degranulierung kommen verschiedenartige Faktoren in Frage:

- Pharmaka mit direktem Effekt auf die Histamin-Speicher (z. B. Compound 48/80)
- Enzymatische Vorgänge, oft in Abhängigkeit von Hypoxie, Hyperkapnie oder Azidose (z.B. bei chronischen Entzündungen)
- Antigenwirkung bei allergischen Vorgängen, unter Mitwirkung von Komplement oder dem C₃-Aktivierungssystem und den der Mastzelloberfläche anhaftenden "Reaginen" (62).

Die Histaminausschüttung scheint weiterhin mit einer Wirkung auf die Aktivierung des Kininogen-Kinin-Systems einherzugehen, wodurch weiteres Histamin freigesetzt wird. Über die genaue Wechselwirkung dieser Mediatoren liegt allerdings noch keine endgültige Klarheit vor (13,20,44,47,49,61,62).

Das im Extrazellulärraum freigesetzte Histamin wird an spezifische Rezeptoren gebunden und bewirkt

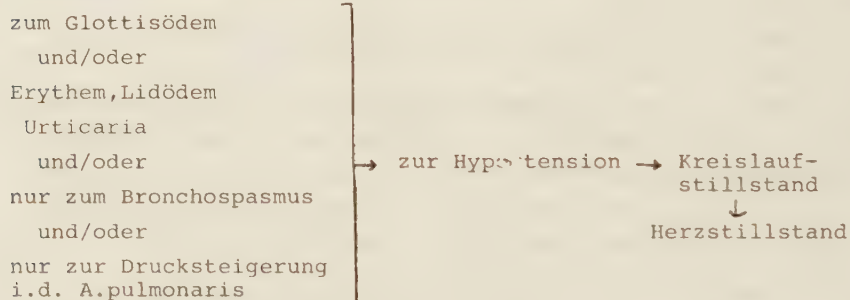
- eine Gefäßdilatation im Bereich der Arteriolen und Venolen
- eine Permeabilitätserhöhung der kleinen Gefäße mit Austritt von Flüssigkeit und Eiweißkörpern in die Gewebe
- eine Bronchokonstriktion, sowie eine Konstriktion der arteriellen Lungengefäße.
- Es hat ferner eine direkte Wirkung am Herzen und am Zentralnervensystem.

(3,8,16,18,20,43,47,55,61).

Die Hypotension und - im schwersten Fall - der Kreislaufkollaps muß als eine Kombination dieser Wirkungen bei hohen Plasmahistaminkonzentrationen angesehen werden:

Das Versacken des Blutvolumens in den erweiterten Gefäßen und weitere Volumenreduzierung durch Ödembildung einerseits, die Reduzierung der Kapazität des kleinen Kreislaufs mit darauf folgendem reduzierten kardialen Auswurf andererseits, führen zum Blutdruckabfall und zur kritischen Verringerung des HMV.

Histaminfreisetzung kann führen (35)



Auch die milderen Formen der Histaminliberierung beruhen demnach auf derartigen Mechanismen:

Der Flush als Ausdruck der Gefäßdilatation in einem Gebiet, in dem sich besonders viele Mastzellen befinden (61,63), die Urtica und das Lidödem als Folge der Dilatation und der gestörten Gefäßpermeabilität mit Flüssigkeitsaustritt in das Gewebe.

4.2.3. Pathergische Reaktionen ohne Nachweis einer Histaminliberierung

Im Gegensatz zu der bei Unverträglichkeitserscheinungen nach Gelatine-Infusionen als Ursache nachgewiesenen Histaminfreisetzung ist

es bis heute noch nicht geklärt, auf welchen Biomechanismen die anaphylaktischen bzw. anaphylaktoiden Reaktionen nach Infusion von Plasmasubstituten zurückzuführen sind, die nicht mit dem Anstieg der Plasmahistaminkonzentration einhergehen.

Man kann davon ausgehen, daß es dabei grundsätzlich zwei Möglichkeiten gibt:

- einmal das Vorliegen einer Histamin-Reaktion, ohne daß die Histaminfreisetzung im Plasma nachgewiesen werden kann,
- zum zweiten das Vorliegen einer andersartigen Reaktion, d.h. einer Reaktion, die nicht auf einer direkten Histaminfreisetzung, sondern auf einem anderen Pathomechanismus beruht.

Über die erste Möglichkeit soll im Zusammenhang mit der Diskussion der Ergebnisse dieser Versuchsreihe noch eingegangen werden.

Dextran

Während bei Gelatine-Infusionen die Unverträglichkeiten in einer Dosis-Wirkungsbeziehung stehen (60), wird von Dextran-Zwischenfällen das Auftreten von anaphylaktoiden Reaktionen bis hin zum Schock und Kreislaufkollaps schon nach Infusion von wenigen Millilitern berichtet (44,51). Bei derartigen schwersten Reaktionen konnte bis jetzt keine Erhöhung des Plasmahistaminspiegels nachgewiesen werden (31,59).

Sie stehen möglicherweise in Zusammenhang mit Anti-Dextran-Antikörpern der Klassen IgG und IgM, welche - nach Ring und Messmer (52) - bei allen Patienten mit schweren Unverträglichkeitsreaktionen nachgewiesen werden können, während sie (in diesem Kollektiv) nur bei 11% der Dextran tolerierenden Kontrollpatienten aufgetreten waren (45,52,53).

Nach Meinung dieser Autoren scheint es sich demnach um ein Immunkomplex-Geschehen unter Beteiligung präformierter, Dextran agglutinierender Antikörper zu handeln.

Die Auffassung wird unterstützt durch einen Sektionsbefund (64), der nach einem letalen Dextran-Zwischenfall bei einem vorher rüstigen 85-jährigen Patienten der Urologie (Prostataadenom) erhoben wurde:

Dem Patienten war nach Spinalanästhesie - Puls und Blutdruck dabei im Normbereich - Dextran infundiert worden. Nach Einlaufen von ca. 50 ml massive Zyanose, Stauung der Jugularvenen, Atemstillstand, Asystolie, Reanimation erfolglos.

In der Sektion zeigte sich dann

"Stamm und Äste beider Pulmonalarterien mit einem rötlichen, himbeergeleeartigen Material ausgefüllt. Chemisch: Nachweis von 2% Dextran. Mikroskopisch: Ausfüllung aller Lungengefäße mit einem homogenen, stark PAS-positiven, schwach Fett- und Fibrin-positiven Material mit Einschluß zellulärer Blutbestandteile. Gleichartige Ausfällungen in Arteriolen und Kapillaren von Nieren, Milz und Herzmuskel..."

Die Autoren nehmen eine massive Aktivierung des Gerinnungssystems auf Grund einer allergischen Reaktion im Sinne eines Immun-komplex-Syndroms an.

Intracutane Hautteste, die bei Dextran-Empfindlichkeit durchgeführt wurden (52), zeigten eine positive Reaktion nur bei 4 von 22 untersuchten Fällen. Die Tatsache, daß bei Wiederholung des Tests nach 4 Wochen 10 von 22 Personen positiv reagierten, wurde von den Autoren als Beweis für den Verbrauch von immunologisch aktiven Faktoren bei dem Zwischenfall gedeutet.

Leichtere Dextran-Unverträglichkeiten werden auf die klassische IgE-vermittelte Reaktion zurückgeführt (53).

Da Dextran eine direkte Antigenizität bisher nicht nachzuweisen ist, vermutet man eine mögliche Sensibilisierung durch kreuzreagierende Antikörper auf dem Boden bakterieller Infekte (Pneumo-

kokken, Streptokokken etc.) (47,53). Ferner werden dextranhaltige Dinge des täglichen Lebens als Sensibilisierungsfaktoren diskutiert (Dextranzusätze bei Rübenzucker, Zahnpasta, anderen Kosmetika) (44,47).

Es wird weiterhin auf erhöhte Histaminspiegel nach Dextranzwischenfällen hingewiesen (44,52), die aber auch auf immunologischem Weg zustande kommen (siehe 4.2.2.) bzw. Ausdruck eines Entzündungsgeschehens sein können.

Hydroxyäthylstärke

Die bekannt gewordenen Zwischenfälle nach Infusion von Hydroxyäthylstärke sind möglicherweise nicht durch Histaminausschüttung verursacht (36), sondern durch Kinine, deren Ähnlichkeit mit Stärke anaphylaktoide Reaktionen über humorale Mechanismen verursachen könnte (11).

Andere Autoren haben Antikörper gegen HÄS beim Tier wie auch beim Menschen nachgewiesen (50,51), wieder andere Untersucher schließen trotz fehlender Antikörper auf Grund einer Abnahme der Immunglobulin-Konzentration im Serum auf eine Immunreaktion über den Nebenweg der direkten C₃-Aktivierung (19).

4.2.4. Korrelation der Ergebnisse

Die in diesen beiden Versuchsreihen gewonnenen Ergebnisse zeigen, daß nach Infusion mit einem Plasmaersatzmittel bei 7 von 50 Probanden eine sichere, bei einem eine fragliche Unverträglichkeitsreaktion auftrat.

Bei den Plasmahistaminkonzentrationen konnte bei 6 Probanden eine Erhöhung des Histaminspiegels im Sinne einer Histaminliberierung gemessen werden.

Proband II/38 (Haemaccel)

Nur in einem Fall bestand eine Korrelation zwischen klinischen Unverträglichkeitserscheinungen und dem Ansteigen der Plasma-

histaminwerte. In diesem Fall war schon in der 3. Minute nach Infusionsbeginn Nasenkribbeln aufgetreten, in der 4. Minute konnte ein Erythem an Gesicht und Hals beobachtet werden, sowie Schwitzen der Handflächen. Infusionsende nach 5 Minuten. Der Puls steigt von 88 auf 112/min. Zwei Minuten später gibt der Proband Atemnot und Druck in der Brust an, es besteht jetzt eine Tachykardie von 116/min., beides, Dyspnoe und Erythem, gehen nach einer weiteren Minute zurück. Zehn Minuten nach Infusionsende sind die sichtbaren Symptome abgeklungen, es besteht noch eine Tachykardie von 108/min. Der Blutdruck ist während der ganzen Zeit konstant bei 130 - 140/70 mm Hg. Das Ergebnis der Plasmahistamin-Messung zeigt, daß die Histaminspiegel den klinischen Symptomen "nachhinken":

Ausgangswert: 0,3 ng/ml, nach Blutentnahme 0,4 ng/ml. Der nächste Messwert (1 Min. nach Infusionsende) zeigt den Spiegel bei 0,7 ng/ml. Der 5-Minuten-Wert liegt bei 1,7 und steigt bis zur 10. Min. auf 4,2 ng/ml, um erst dann wieder abzusinken und in der 30. Min. mit 0,5 ng/ml einen Normalwert zu erreichen.

Man kann in diesem Fall also von einer sicheren Histaminfreisetzung durch die Applikation des Plasmasubstituts (Haemaccel^R) sprechen und die klinischen Erscheinungen auf die Wirkung des freigesetzten Histamins zurückführen.

Bei den übrigen Fällen zeigt sich diese Korrelation nicht.

Proband II/9 (Haemaccel) gab während der Infusion "Hitzegefühle" an, es bestand zu diesem Zeitpunkt ein ca. 20 sec. anhaltender Flush des Gesichtes. 1 Min. nach Infusionsende trat erneut eine erythematöse Veränderung in Gesicht und an den Ohren auf. Proband klagt über Hitzegefühl im rechten Arm und im Kopf. Nach 3 Min. waren die Symptome abgeklungen. In dieser Zeit lagen die Plasmahistaminspiegel gleichmäßig zwischen 0,2 und 0,4 ng/ml. Lediglich der 30-Minuten-Wert ist mit 0,6 etwas höher, liegt aber im Normbereich.

Der Blutdruck war zu Beginn des Versuchs bei 125/75 mm Hg, fiel nach Blutentnahme auf 105/75 und stieg nach Infusion des Plasmasubstituts wieder auf 115/75 bzw. (in der 20. Minute) auf 125/75 mm Hg.

Proband II/17 (Gelifundol)

gab 1 Min. nach Infusionsende Jucken im Gesicht an. Es trat ein ausgeprägtes Erythem auf. Nach der 3. Min. entstanden Quaddeln an Hals und Gesicht, sowie hinter den Ohren.

Nach der 4. Min. dehnten sich die Hauterscheinungen auf Schulter, Rücken und Stamm aus, es trat im Bereich Th 12 eine segmentale Reaktion mit Erythem und Quaddeln auf, nach 7 Min. erreichte die Reaktion den Höhepunkt.

Der Blutdruck verhielt sich in der ganzen Zeit völlig stabil bei 110/75 mm Hg, der Puls lag unverändert bei 72.

Die Plasmahistaminkonzentrationen betrugen zunächst 0,2 ng/ml als Ausgangswert, stiegen nach der 1. Min. nach Infusion auf 0,9 ng/ml, um nach der 10. Min. wieder auf 0,4 und (30. Min.) 0,2 zu fallen.

Es läßt sich hier eine Beziehung zwischen klinischen Symptomen und Plasmahistaminwerten herstellen, doch entsprechen die Veränderungen der Histaminkonzentrationen in ihrer Höhe nicht den Bewertungskriterien und können deshalb nicht als echte Korrelation gedeutet werden.

Die Hautsymptomatik hielt bei diesem Probanden über 30 Min. in voller Stärke an, sodaß man sich dann zu einer Cortisongabe entschloß, die Erythem und Quaddeln zum Verschwinden brachte.

Proband II/20 (Gelifundol)

Drei Minuten nach Infusionsende "leichtes Kribbeln am Hals". An dieser Stelle geringgradiges Erythem. Zwei Minuten später wird dort eine Markstück große Quaddel sichtbar. Abklingen der Symptome nach 10 Minuten.

Pulsfrequenz anfangs 64, nach Infusion 72/min., konstant bleibend.

Blutdruck 130/80 bzw. 120/75 mm Hg, ebenfalls konstant bleibend.

Die Plasmahistaminkonzentration lag in allen Werten zwischen 0 und 0,2 ng/ml, sodaß sich auch hier weder in den Kreislaufparametern, noch im Histaminspiegel eine Korrelation zu den Hauterscheinungen herstellen läßt.

Proband II/29 (Haemaccel)

Drei Minuten nach Infusionsbeginn werden "Herzklopfen" und "Hitzegefühl" angegeben, es entwickelt sich ein geringgradiges Erythem an Gesicht und Hals, das nach zwei Minuten bereits wieder abgeklungen ist.

Die Herzfrequenz betrug zu Beginn des Versuchs 108/min., fiel nach Blutentnahme (die wegen schlechter Venen 9 Min. dauerte) auf 92, stieg 2 Min. nach Infusionsbeginn auf 116/min., um in der 1. Minute nach Infusionsende auf 104, in der 5. Minute auf 92 zu fallen.

Der Blutdruck blieb in der ganzen Zeit konstant 115/60-65 mm Hg. Die Plasmahistaminkonzentration zeigte mit konstanten Werten zwischen 0,1 und 0,2 ng/ml keine Auffälligkeiten.

60 Minuten nach Infusionsende klagte die Probandin dann über heiß-kalt-Gefühle, sowie Übelkeit. Sie erbrach und erlitt danach einen kurzen Kollaps (orthostatisch?), fühlte sich danach allerdings wieder "völlig normal".

Leider wurden zu diesem Zeitpunkt keine klinischen oder Labor-

bestimmungen mehr vorgenommen (Blutdruck unmittelbar danach 110/60 mm Hg), sodaß man über die Ätiologie der Symptome bei der nur 47 kg schweren 23-jährigen Probandin keine Aussagen machen kann.

Proband II/36 (Gelifundol)

In der 6. Minute nach Infusionsende entwickelt sich auf der Stirn und auf der Schulter jeweils eine juckende Quaddel. Danach treten erythematöse Flecken im Gesicht auf. Persistieren der Erscheinung bis zur 15. Minute.

Der Puls liegt zu Versuchsbeginn bei 72/min., bleibt konstant bis zur 10. Minute nach Infusionsende und fällt dann auf 64/min.

Der Blutdruck beträgt zunächst 120/80 mm Hg und steigt dann nach der Infusion auf 135/80 mm Hg, wo er konstant bleibt.

Die Plasmahistaminkonzentration liegt gleichbleibend zwischen 0 und 0,1 ng/ml.

Proband II/39 (Haemaccel)

Bereits bei Infusionsende zeigt sich auf der Brust des Probanden eine 5 Markstück große erythematöse Macula, auf der sich 2 Minuten später eine Quaddel entwickelt. Proband hat "feuchte Hände". Die Urtica persistiert bis zur 10. Minute und ist erst in der 30. Minute ganz abgeklungen.

Keine Auffälligkeiten in den Kreislaufparametern (RR gleichbleibend 125/70 mm Hg, Puls von 80 zu Beginn auf 68/min. in der 20. Minute).

Die Plasmahistaminkonzentration lag zwischen 0,1 und 0,3 ng/ml.

Proband I/4 (Hydroxyäthylstärke)

Die bei diesem Probanden aufgetretenen Unvertäglickeitserscheinungen - ein 3 Minuten nach Infusionsende zu bemerkendes, sehr

schwaches und flüchtiges (ca. 20 sec.) fleckiges Erythem an der Brustwand - erscheinen nicht ausgeprägt genug, um in diesen Ergebnissen gewertet zu werden.

Der Histaminspiegel im Plasma war bei diesem Probanden bei Versuchsbeginn bei 0, stieg nach der Infusion auf 0,2 und fiel danach wieder unter 0,1.

Blutdruck gleichbleibend 115 - 120/80 mm Hg, Frequenz gleichbleibend 72/min.

4.2.5. Bewertung der Ergebnisse

Die Bewertung der in dieser Untersuchungsreihe aufgetretenen Unverträglichkeitsreaktionen läßt folgende Aussage zu:

- .1 Die Inzidenz der aufgetretenen Unverträglichkeitserscheinungen nach rascher Infusion von gebräuchlichen Plasmasubstituten beträgt in dieser Versuchserie insgesamt 7,1%.

Nach den einzelnen Plasmasubstituten aufgeteilt beträgt sie

nach Haemaccel:	4 von 10 = 40%
Gelifundol:	3 von 10 = 30%
Plasmasteril:	0 von 20 = 0%
Macrodex:	0 von 10 = 0%

Es handelt sich bei allen Unverträglichkeitsreaktionen um solche des Schweregrades I und II.

Schöning und Koch (58) haben 1975 in einer prospektiven Studie an 750 zu operierenden orthopädischen Patienten nach randomisiertem Einsatz von 5 handelsüblichen Plasmasubstituten eine Pathergiequote von insgesamt 14% ermittelt. Nach den einzelnen Substanzen aufgeteilt betrug sie: bei Gelatinepräparaten 21%, bei Macrodex und Plasmasteril zusammen 3,7%.

Die Quote der ernsten pathergischen Reaktionen betrug bei

Haemaccel 6%, bei Gelifundol S 1,3%, bei Macrodex 0,67% und bei Plasmasteril 0%.

Andere Autoren kommen zu von diesen Ziffern teilweise erheblich differierenden Ergebnissen. So liegt die Gesamtpathergiequote bei Rudowski et al. 1973 (56) bei 2%. Benad und Stern (5) registrieren 1976 bei Dextranen eine Unverträglichkeitsreaktion bei 23 von 33 Patienten. Ring/Messmer hingegen kommen auf Grund einer im ganzen Süddeutschen Raum durchgeführten Umfrage (Berichte nach Einsatz insgesamt 200 806 Einheiten Kolloidlösungen) zu folgenden Zahlen: Dextrane 0.032%, Hydroxyäthylstärke 0,085%, Gelatine 0,115% (53).

Es ist anzunehmen, daß gerade im letzten Fall die Ergebnisse durch den Charakter der Umfrage bedingt sind, deren andere Bewertungskriterien notwendigerweise denen der klinischen Studien nicht entsprechen können.

.2 Die Unverträglichkeitserscheinungen traten hier nur bei Infusion von Gelatine-Präparaten auf.

Dies kann einmal die Folge der zu kleinen Zahl der vorgenommenen Untersuchungen sein. Zum anderen aber sind die aufgetretenen pathergischen Formen sehr typische Befunde für eine Histaminfreisetzung, deren Auftreten nach Infusion von gelatinehaltigen Plasmaersatzmitteln in zahlreichen Studien belegt ist.

.3 Obwohl die aufgetretenen dermatologischen und kreislaufbezogenen Reaktionen charakteristisch für eine Histaminliberierung sind, konnte ein Ansteigen der Histamin-Plasma-Konzentration in diesen Fällen - mit einer Ausnahme - nicht nachgewiesen werden.

Es liegt deshalb die Möglichkeit nahe, daß dennoch eine Mastzell-Degranulierung bei den betreffenden Probanden stattgefunden hat - und damit auch eine Histaminfreisetzung -, ohne daß die dadurch freigewordene Histaminmenge für den Nachweis im Plasma ausge-

reicht hätte. Unterstützt würde diese These durch die Tatsache, daß Effloreszenzen erythematöser bzw. urticarieller Art gerade an den Körperregionen auftraten, die eine besondere Mastzell-Dichte aufweisen, nämlich Gesicht, Hals, vorderer Thorax (25, 61, 63).

- .4 Eine anamnestisch gesicherte allergische Diathese hat bei den Probanden dieser Studie keine Begünstigung von Unverträglichkeitsreaktionen nach Infusion von Plasmaersatzmitteln erkennen lassen.
- Die entsprechenden Reaktionen traten bei nur einer allergisch disponierten Versuchsperson (II/20) auf, während acht Probanden mit allergischer Anamnese zu den nicht reagierenden Personen gehörten.
- Diese Befunde sind gut zu vereinbaren mit der Annahme, daß es sich bei den Unverträglichkeitsreaktionen um eine direkte Histaminfreisetzung und damit um ein anaphylaktoides - also kein allergisches - Geschehen handelte.
- .5 Bei 5 Probanden wurden erhöhte Plasmahistaminkonzentrationen registriert, ohne daß dabei klinische Manifestationen dieser Histaminspiegel erkennbar geworden wären. Diese Histaminkonzentrationswerte bewegten sich allerdings im Bereich von weniger als 2,0 ng/ml.
- Dennoch kann die Tatsache, daß es zu keinen klinischen Reaktionen kam, nicht ausreichend erklärt werden oder höchstens mit dem Hinweis auf mögliche individuell verschiedene Schwellenwerte für solche Reaktionen. Inwieweit diese wiederum durch eine mögliche unterschiedliche Katecholamin- und Cortisolausschüttung - sei es durch die psychische Situation des Probanden, sei es als physiologische Antwort auf die Entnahme von 500 ml Blut - beeinflusst werden, kann hier nicht beantwortet werden.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden in zwei Versuchsserien - einmal an zehn, einmal an vierzig Probanden - die Plasmahistaminkonzentrationen und die klinischen Reaktionen nach rascher Infusion der Plasmasubstitute HAEMACCEL, GELIFUNDOL S, MACRODEX und PLASMASTERIL untersucht.

Bei sechs Patienten war ein sicherer Anstieg der Plasmahistaminwerte zu verzeichnen, davon je zweimal nach Haemaccel und Plasmasteril, je einmal nach Macrodex und Gelifundol S.

Bei sieben Patienten traten klinische Unverträglichkeitsreaktionen auf, davon vier nach Haemaccel und drei nach Gelifundol.

Nur in einem Fall korrelierten die klinischen Befunde mit der Erhöhung der Plasmahistaminkonzentration, sodaß man in diesem Fall auf eine direkte Histaminliberierung durch das Plasmasubstitut und die auftretenden Unverträglichkeitserscheinungen als Folge dieser Histaminausschüttung schließen kann.

Für die übrigen Unverträglichkeitsreaktionen muß angenommen werden, daß

- entweder eine Histaminfreisetzung stattgefunden hat, die zwar lokale klinische Erscheinungen verursachte, aber zu gering war, um signifikante Änderungen in der Plasmahistaminkonzentration zu verursachen,
- oder aber ein anderer Biomechanismus die pathergische Reaktion verursachte.

Für die fünf Fälle, in denen erhöhte Histaminspiegel im Plasma nachgewiesen werden konnten, ohne daß klinische Erscheinungen zu beobachten waren, muß angenommen werden, daß die Höhe der

Plasmahistaminkonzentration, die jeweils unter 2 ng/ml lag, nicht ausreichte, um die klinischen Parameter zu verändern. Möglicherweise ist der Schwellenwert für das Auslösen derartiger Reaktionen individuell verschieden und/oder wurde durch die Versuchsbedingungen verändert.

Das Vorliegen einer allergischen Diathese hatte auf das Auftreten oder Nichtauftreten von Unverträglichkeitserscheinungen in diesen Versuchsreihen keinen messbaren Einfluss.

Die Gesamtpathergiequote betrug in dieser Studie 7,1%.

Wenn die beobachteten Reaktionen auch nur dem Schweregrad I oder II zuzuordnen sind, so bestätigt das Ergebnis des Versuchs dennoch die Gefahr von Zwischenfällen bei Applikation von Plasmaersatzmitteln. Sie sollten demnach nur unter strenger Indikationsstellung eingesetzt werden.

6. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Ahlberg, A.: Trombosprofylax med Macrodex i ett material av kollumfrakturert.
Nord.Med.80 (1968),1491
- 2 Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft: Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung kolloidaler Volumenersatzmittel.
Anästhesist 24 (1975),378-380
- 3 Baker, D.H.: Vascular Volume Changes following Histamine Release in the Dog Forelimb.
Amer.J.Physiol.211 (1966),661
- 4 Bauer A. und Östling, G.: Dextrane - induced Anaphylactoid Reactions in Connection with Surgery.
Acta anästh.Scandinav. (1970) Suppl.XXXVII, 182-185
- 5 Benad, G. und Stern, H.: Nebenwirkungen von Volumenersatzmitteln.
Anaesthesiol. und Reanimation 1 (1976) H.2, 121-125
- 6 Berr, J.: Histaminfreisetzung nach Infusion von Gelifundol und Haemaccel.
Inaugural-Dissertation, München 1974
- 7 Bygdeman, S.: Prevention and therapy of thromboembolic complications with dextran.
Progr.Surg. (Basel) 7 (1969), 114
- 8 Diana, J.N., Shwinghamer, J., Young, S.: Direct effect of histamine on arterial and venous resistance in isolated dog hindlimb.
Amer.J.Physiol.214 (1968), 494

- 9 Doenicke, A.: Histaminfreisetzung nach Infusion von Plasma-substituten.
Klinikerzt 5,3 (1976), 159-167
- 10 Doenicke, A.: Histaminfreisetzung nach Infusion von Plasma-substituten: Ursache der anaphylactoiden Reaktionen in der Klinik.
Vortrag 1975
- 11 Doenicke, A., Grote, B. und Lorenz, W.: Blood and Blood Substitutes.
British J.Anaesthesia 49 (1977), 681
- 12 Doenicke, A., Lorenz, W.: Vergleichende Studie über die Histaminfreisetzung beim Menschen nach Anästhetika, Muskelrelaxantien und Plasmasubstituten.
Vortrag 1976
- 13 Doenicke, A., Lorenz, W. und Hug, F.: Histaminfreisetzung bei Etomidate.
- 14 Doenicke, A., Lorenz, W.: Histaminfreisetzung und anaphylaktoid Reaktionen bei i.v.-Narkosen.
Anästhesist 19 (1970), 413
- 15 Elsner-Mackey, P., Ledermaier, O., Schastok, H., Vinazzer, H.: Zur Wirkung von Macrodex auf die postoperative Thromboemboliefrequenz.
Wien.med.Wschr. 119 (1969), 149
- 16 Felix, W. und Mattes, P.: Zum Mechanismus der Blutdrucksenkung durch Histamin.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Pharm.exp.Path. 255 (1969), 453-466
- 17 Fisher, M. McD.: Severe Histamine Mediated Reactions to Intravenous Drugs Used in Anaesthesia.
Anaesthesia and Intensive Care 3 (1975), 180

- 18 Haddy, F.J.: Effect of Histamine on small and large vessel pressures in the dog foreleg.
Amer.J.Physiol. 198 (1960), 161
- 19 Hedin, H., Richter, W. und Ring, J.: Dextran induced anaphylactoid reactions in man. Role of Dextran reactive antibodies.
Int.Arch.Allergy appl. Immun., in press
- 20 Heim, E.: Der Wert eines Antihistaminikums in der Prämedikation.
Inaugural-Dissertation, München 1972
- 21 Heinicker, R.: EKG-Fibel.
Thieme-Verlag, Stuttgart (1970), 27
- 22 Hamerstone, D., Elvebach, L., Halbey, F., Gully, R.G.:
Correlation of absolute basophile and eosinophile counts in blood from institutionalized human subjects.
J.Appl.Physiol. 9 (1956), 205
- 23 Henschel, W.F. und Buhr, G.: Kreislaufuntersuchungen während der Propanidid-Kurznarkose.
Anaesth. u. Wiederbel. 4 (1965), 227
- 24 Ivy, A.C., Bachrach, W.H.: Physiological Significance of the Effect of Histamine on Gastric Secretion.
Handbuch exp.Pharmakol. Bd.XVIII (1966), 810
- 25 Johnson, H.H.: Histamine Levels in Human Skin.
Arch. Dermat. 76 (1957), 726
- 26 Lambie, J., Barber, D., Dhall, D.P., Matheson, N.A.: A controlled trial of venous thrombosis prophylaxis with dextran 70.
Brit.J.Surg. 56 (1969), 619
- 27 Lecomte, J., Siege, M.O.: Liberation of Endogenous Histamine in Man.
J.Allergy 28 (1957), 102

- 28 Lorenz, W.: Histamine Release in Man.
Agents and Actions 5/5 (1975)
- 29 Lorenz, W., Barth, H., Therman, M., Schmal, A., Dorman, P.,
Niemeyer, I.: Fluorometric Histamine Determination in Canine
Plasma under Normal Conditions, following Application of
Endogenous Histamine, and during Histamine Release by Haem-
accel.
Hoppe-Seylers Z.Physiol.Chem. 355 (1974), 1097
- 30 Lorenz, W., Doenicke, A., Messmer, K., Reimann, H.J., Lahn, W.,
Beez, K., Schmal, A., Dormann, P., Thermann, M. und Hamelmann,
H.: Histamine release in human subjects by modified gelatin
(Haemaccel^R) and dextran: explanation for anaphylactoid react-
ion observed under clinical conditions?
Dept.of Exp.Surgery and Pathol.Biochem., University Marburg/
Lahn
- 31 Lorenz, W., Doenicke, A., Messmer, K., Reimann, H.J., Ther-
mann, M., Lahn, W., Beer, J., Schmal, A., Dormann, P., Regen-
fuss, P. und Hamelmann, H.: Histamine Release in Human Subjects
by Modified Gelatin (Haemaccel) and Dextran: An Explanation
for Anaphylactoid Reactions Observed under Clinical Conditions.
Brit.J.Anaesth.48 (1976), 151
- 32 Lorenz, W., Doenicke, A., Feifel, F., Messmer, G., Meier, R.,
Bennesch, J., Barth, H., Kusche, J., Hutzler, M., Werle, E.:
Histamine Release in Man by Propanidid (Epontol^R), Gelatine
(Haemaccel^R), Histalog, Pentagastrin and Insulin.
Naunyn-Schmiedebergs Arch.Pharm. 266 (1970), 396
- 33 Lorenz, W., Doenicke, A., Dittmann, J., Hug, P. und Schwarz,
B.: Anaphylaktoide Reaktionen nach Applikation von Blutersatz-
mitteln beim Menschen. Verhinderung dieser Nebenwirkungen
durch Prämedikation mit H₁- und H₂-Rezeptorantagonisten..
Anaesthesist 26 (1977), 644-648

- 34 Lorenz, W., Doenicke, A., Meyer, R., Reimann, H.-J., Kusche, J., Barth, H., Geesing, H., Hutzel, M., Weissenbacher, B.: Histamine Release in Man by Propanidid and Thiopentone: Pharmacological and Clinical Consequences. Brit.J.Anaesth. 44 (1972), 355
- 35 Lorenz, W., Doenicke, A.: Biochemie und Pharmakologie der Histaminfreisetzung durch i.v. Narkosemittel und Muskelrelaxantien. Anaesthes. u. Wiederbeleb. 74 (1973) 179-188
- 36 Lorenz, W., Doenicke, A., Freund, M., Schmal, A., Dormann, P., Praetorius, B. und Schürk-Bulich, M.: Plasmahistaminspiegel beim Menschen nach rascher Infusion von Hydroxyäthylstärke. Ein Beitrag zur Frage allergischer oder anaphylaktoider Reaktionen nach Gabe eines neuen Plasmasubstituts. Anästhesist 24 (1975), 228-230
- 37 Lorenz, W. und Doenicke, A.: Anaphylactoid Reactions and Histamine Release by intravenous Drugs used in Surgery and Anaesthetics. In press
- 38 Lorenz, W., Reimann, H.-J., Barth, H., Kusche, J., Meyer, R., Doenicke, A., Hutzel, M.: A sensitive and specific method for the determination of histamine in human whole blood and plasma. Hoppe-Seylers Z.Physiol.Chem. 353 (1972), 911
- 39 Lorenz, W., Seidel, W., Doenicke, A., Tauber, R., Reimann, H.-J., Uhlig, R., Mann, G., Dormann, P., Schmal, A., Häfner, G., Hamelmann, H.: Elevated plasma histamine concentrations in surgery: Causes and clinical significance. Klin.Wschr. 52 (1974), 419
- 40 Lorenz, W., Thermann, M., Messmer, K., Schmal, A., Dormann, P., Kusche, H.-J., Barth, H., Tauber, R., Hutzel, M., Mann, G., Uhlig, R.: Evaluation of histamine elimination curves in plasma

and whole blood of several circulatory regions. A method for studying kinetics of histamine release in the whole animal.

Agents and Actions 4 (1974), 336

- 41 Lundsgaard-Hansen, P.: Nebenwirkungen von Plasmaersatzmitteln. Praxis 58 (1969), 103-106
- 42 Maddi, V.I., Wyso, E.M., Zinner, E.N.: Dextran anaphylaxis. Angiology 20 (1969), 243
- 43 Messmer, K., Lorenz, W., Sunder-Plassmann, L., Kloevekorn, W.P., Hutzel, M.: Histamine release as cause of acute hypotension following rapid colloid infusion. Naunyn-Schmiedebergs Arch.Pharmac. 267 (1970), 433
- 44 Misgeld, V., Mende, Ch.: Dextran-Unverträglichkeit. Mediz.Klinik 69 (1974), 1452-1455
- 45 Messmer, K., Fortbildungsvortrag Chirurg.Universitätsklinik, München, Febr.1978
- 46 Müller, F.V., Seifert, O., Kress, H.V.: Taschenbuch der Medizin - Klinische Diagnostik. (1962) 454-461, Verlag Bergmann, München
- 47 Raab, W.: Schock. G. Fischer Verlag
- 48 Raab, W.: Diagnostische Möglichkeiten bei Verdacht auf Arzneimittelallergie. Mediz.Klinik 69 (1974), 918
- 49 Raab, W.: Pathomechanismen der unerwünschten Reaktionen bei Gabe von Plasmaersatzmitteln. Infusionstherapie, im Druck
- 50 Richter, W., De Belder, A.N.: Antibodies against hydroxyethylstarch produced in rabbits by immunization with a protein-ethylstarch conjugate. Int.Arch.Allergy appl.Immun., in press

- 51 Ring, J.: Anaphylactoide Reaktionen nach Infusion natürlicher und künstlicher Kolloide.
Habilitationsschrift, München 1976
- 52 Ring, J., Messmer, K.: Anaphylaktoide Reaktionen nach Infusion kolloidaler Volumenersatzmittel.
Chirurg.Praxis 21 (1976) 5.2
- 53 Ring, J., Messmer, K.: Infusionstherapie mit kolloidalen Volumenersatzmitteln.
Vortrag 1976
- 54 Ring, J., Seifert, J., Messmer, K., Brendel, W.: Untersuchungen zur Frage der Nebenwirkungen bei Anwendung von Plasmaersatzmitteln.
Klin. Anaesthesiol. Intensiv-Therapie 9 (1975), 8-72
- 55 Rocha e Silva, M.: Action of histamine upon the circulatory apparatus.
Aus: "Histamine and Antihistaminics", Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Bd.XVIII/I, Springer Verlag 1966
- 56 Rudowski, W., Kortrezewska, E., Sawitzki, F. und Klawe, Z.: Results of Investigations on anticoagulant action of dextran.
Pol.Tyg.Lek 28 (1973), 669
- 57 Schmidt, H., Pflüger, H.: Nebenwirkungen bei Volumenssubstitution mit Gelatinepräparaten.
Med.Welt 22 (N.F.) (1971), 1073-1077
- 58 Schöning, B., Koch, H.: Pathergiequote verschiedener Plasmasubstitute an Haut und Respirationstrakt orthopädischer Patienten.
Anästhesist 24 (1975)
- 59 Thermann, M., Doenicke, A., Messmer, K., Hamelmann, H., Reimann, H.-J. und Lorenz, W.: Histaminfreisetzung beim Menschen durch Plasmasubstitute auf Gelatine- und Dextranbasis: Ursache

der anaphylaktoiden Reaktionen in der Klinik?

Langenbecks Arch.Suppl. Forum 1975

- 60 Waldhausen, E., Brinke, G., Nagel, A., Lohmann, R.: Allergische Reaktionen nach Dextraninfusionen.
Anästhesist 24 (1975), 129-135
- 61 Wauer, B.: Histaminfreisetzung nach Etomidate und Muskelrelaxantien.
Inaugural-Dissertation, München 1978
- 62 De Weck, A.L.: Neue Aspekte der Arzneimittelallergie.
Manuskript
- 63 Zachariae, H.: Histamine in human skin.
Act.derm.venerol.44 (1964), 431
- 64 Ziegler, H.K.: Sektionsbericht aus dem Pathol.Institut d. Krankenanstalt Sarepta, 4800 Bielefeld
- 65 Zimmermann, W., Staib, I.: Schock, Stoffwechselveränderungen und Therapie.
Schattauer Verlag, Stuttgart 1970

D		C
C		B
A		B
D		B
D		C
C		D
A		C
D		A
A		A
B		A
D		D
B		C
A		D
C		A
C		C
L		B
P		D
C		A
D		A
B		B

Anlage 1:

Random - Tabelle des Hauptversuchs

A: Haemaccel

B: Gelifundol S

C: Macrodex

D: Plasmasteril

PR. Nr.	V. B.	V. I.	I	1'	5'	10'	20'
I/1							
RR	130/90	125/90		135/95	135/90	130/90	135/90
P	72	76		76	72	68	72
2							
RR	135/90	130/85		130/85	125/85	125/85	125/80
P	76	76		78	76	72	72
3							
RR	115/80	120/90		115/80	115/80	120/85	115/80
P	70	76		72	72	70	72
4							
RR	125/95	125/80		115/80	115/80	115/75	115/80
P	80	84		84	80	78	80
5							
RR	125/80	125/75		115/75	115/75	115/75	115/75
P	68	74		76	72	72	72
6							
RR	115/85	120/85		115/80	110/80	115/80	115/80
P	80	80		88	84	80	80
7							
RR	125/70	130/75		120/80	120/80	125/80	125/80
P	68	76		70	72	72	72
8							
RR	130/75	120/75		115/70	110/65	110/65	115/65
P	76	76		76	76	76	76
9							
RR	115/80	115/80		120/80	115/75	105/75	105/70
P	84	92		96	88	88	80
10							
RR	140/80	130/80		125/80	125/80	115/75	120/70
P	72	72		80	76	72	76

Anlage 2: Blutdruck und Pulsfrequenz während des Vorversuchs.

V.B.: Vor Blutabnahme; V.I.: Vor Infusion; I: Infusion
RR in mmHg; Pulsfrequenz pro Minute.

J
↓

PR. Nr.	V.B.	V.I.	P	1'	5'	10'	20'
II/3							
RR	120/80	110/75		110/75	115/75	115/75	115/75
P	80	76		80	76	68	68
7							
RR	135/80	110/70		115/75	115/75	115/80	120/80
P	80	76		80	80	80	72
9							
RR	125/75	105/75		105/70	115/75	115/70	120/70
P	76	72		72	76	68	76
13							
RR	120/80	120/85		115/85	120/80	110/80	-
P	76	68		68	68	68	-
28							
RR	140/80	100/70		100/60	105/60	110/60	110/65
P	68	60		60	60	60	60
29							
RR	125/75	115/65		115/60	115/55	115/55	115/60
P	108	92	116	104	92	100	96
30							
RR	135/75	110/60		115/65	115/70	120/70	120/70
P	64	64		68	64	64	64
34							
RR	150/90	140/80		135/80	135/80	140/75	135/75
P	76	72		72	72	72	72
38							
RR	135/90	135/85		140/70	135/70	135/80	135/70
P	92	88		112, 116	112, 112	108, 108	100
39							
RR	125/60	125/75		125/70	120/70	120/70	115/80
P	84	80		72	72	68	72

Anlage 3: Hauptversuch. Blutdruck und Pulsfrequenz nach Infusion von HAETACCEL.

V.B.: Vor Blutabnahme; V.I.: Vor Infusion. I: Infusion
RR in mmHg, Pulsfrequenz pro Minute

PR. Nr.	V.B.	V.I.	1'	5'	10'	20'
II/10 RR	145/90	135/90	150/85	145/80	145/80	145/80
P	76	80	80	72	72	72
12 RR	135/80	-	120/95	120/80	120/80	115/75
P	76	-	76	72	72	68
16 RR	125/90	120/90	125/90	120/80	120/80	120/80
P	80	80	80	76	84	80
17 RR	115/75	110/65	115/80	110/75	110/70	115/75
P	72	76	76	76	76	72
20 RR	130/80	125/75	120/75	115/70	120/80	115/75
P	64	64	64	68	72	72
22 RR	150/80	140/80	135/75	135/75	135/75	135/75
P	96	84	80	84	88	84
23 RR	135/75	135/75	140/70	130/80	130/80	130/80
P	56	56	56	56	56	-
24 RR	110/75	105/75	105/75	110/75	110/75	115/70
P	64	68	72	64	64	68
36 RR	120/80	120/80	130/80	135/80	135/80	135/90
P	72	72	72	72	80	68
40 RR	150/80	130/80	130/80	125/75	125/75	120/80
P	100	88	92	88	84	84

Anlage 4: Hauptversuch. Blutdruck und Pulsfrequenz
nach Infusion von GELIFUNDOL S.

V.B.: Vor Blutabnahme; V.I.: Vor Infusion; I: Infusion
RR in mmHg, Pulsfrequenz pro Minute.

PR. Nr.	V.B.	V.I.	I.	1'	3'	10'	20'
II/2							
RR	140/90	135/90		140/100	145/90	140/90	130/90
P	76	76		76	72	68	60
6							
RR	110/80	105/75		115/80	110/80	110/80	105/75
P	84	84		72	76	72	72
14							
RR	160/100	-		150/100	150/110	150/110	150/100
P	96	96		100	100	96	96
15							
RR	125/80	125/80		125/80	125/85	130/100	125/80
P	60	64		64	64	60	-
18							
RR	145/90	130/80		120/70	120/80	120/80	120/80
P	100	80		84	84	80	80
21							
RR	150/80	125/70		130/75	135/75	130/75	130/70
P	76	84		72	76	76	76
25							
RR	130/75	130/65		125/65	130/70	125/70	125/75
P	68	68		60	68	68	68
27							
RR	135/80	125/70		120/80	120/80	120/80	120/70
P	104	84		100	100	100	96
32							
RR	150/70	140/85		140/80	130/80	130/80	130/80
P	92	80		80	80	80	80
35							
RR	135/80	140/80		135/70	135/70	135/80	135/70
P	38	68		72	80	80	80

Anlage 5: Hauptversuch. Blutdruck und Pulsfrequenz nach Infusion von MACRODEX.

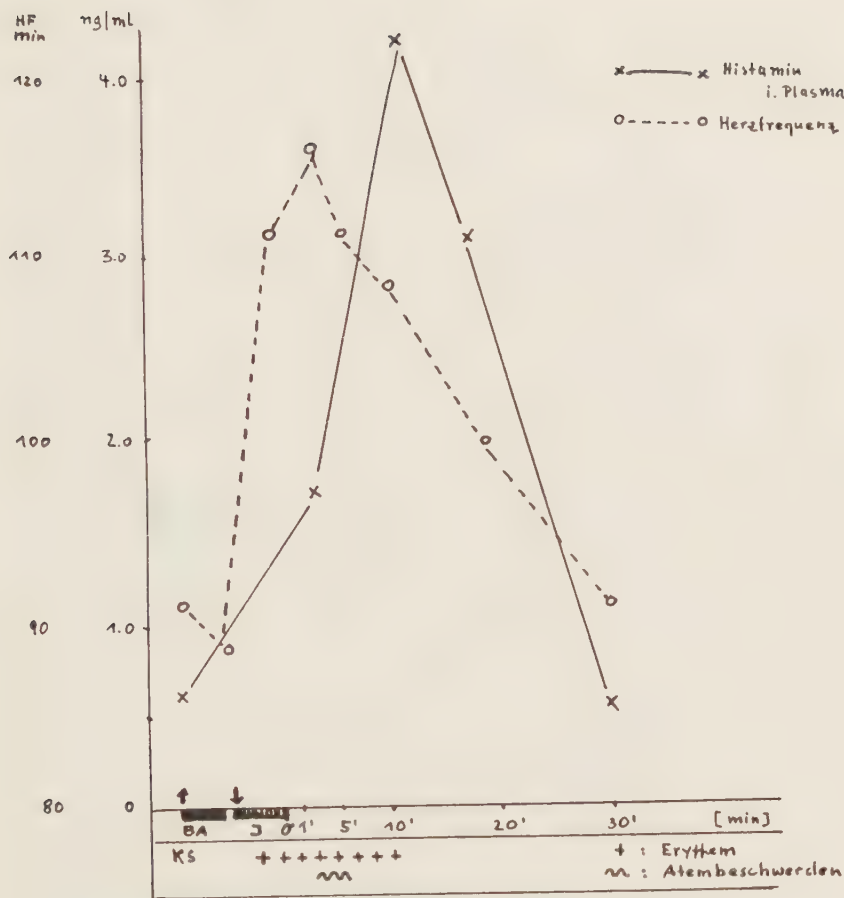
V.B.: Vor Blutabnahme; V.I.: Vor Infusion; I: Infusion.
RR in mmHg, Pulsfrequenz pro Minute.

↓

PR. Nr.	V.B.	V.J.	J.	1'	5'	10'	20'	40'
II/1 RR	140/0	120/80		135/85	135/85	135/80	135/80	-
P	80	80		76	68	76	76	76
4 RR	150/80	135/75		140/80	130/80	130/80	140/80	140/80
P	100	100		80	80	88	84	84
5 RR	135/85	120/80		130/80	120/85	120/80	120/80	115/80
P	84	76		80	76	76	76	84
8 RR	125/75	150/75		125/75	125/75	125/75	125/75	120/80
P	76	80		72	72	72	72	68
11 RR	175/65	130/80		135/75	135/75	130/80	130/70	130/70
P	104	80		88	80	80	84	80
19 RR	120/80	-		125/80	115/80	115/80	115/80	115/75
P	80	80		92	88	88	80	80
26 RR	145/90	145/80		145/90	150/80	140/80	140/80	-
P	104	100		92	92	92	92	-
31 RR	155/80	140/80		140/75	130/75	130/80	130/80	130/75
P	100	92		96	96	100	96	-
33 RR	125/95	120/80		115/80	110/80	110/75	105/80	110/80
P	96	80		84	80	84	84	84
37 RR	140/90	120/80		120/70	125/70	130/70	130/70	125/70
P	88	68		80	76	76	76	76

Anlage 6: Hauptversuch. Blutdruck und Pulsfrequenz nach Infusion von PLASMASTERIL.

V.B.: Vor Blutabnahme; V.I.: Vor Infusion. I: Infusion
RR in mmHg, Pulsfrequenz pro Minute



Anlage 7: Proband II/38 (Hauptversuch)

Korrelation zwischen Anstieg der Plasmahistamin-konzentration und klinischen Symptomen.

BA: Blutabnahme

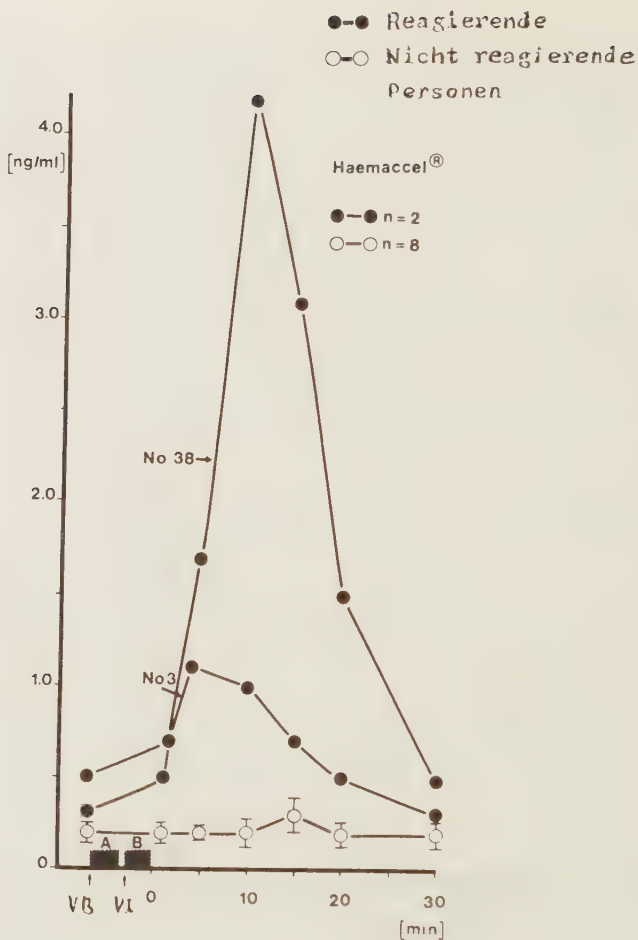
I : Infusion (Haemaccel), 500 ml in 6 Min.

KS: Klinische Symptome

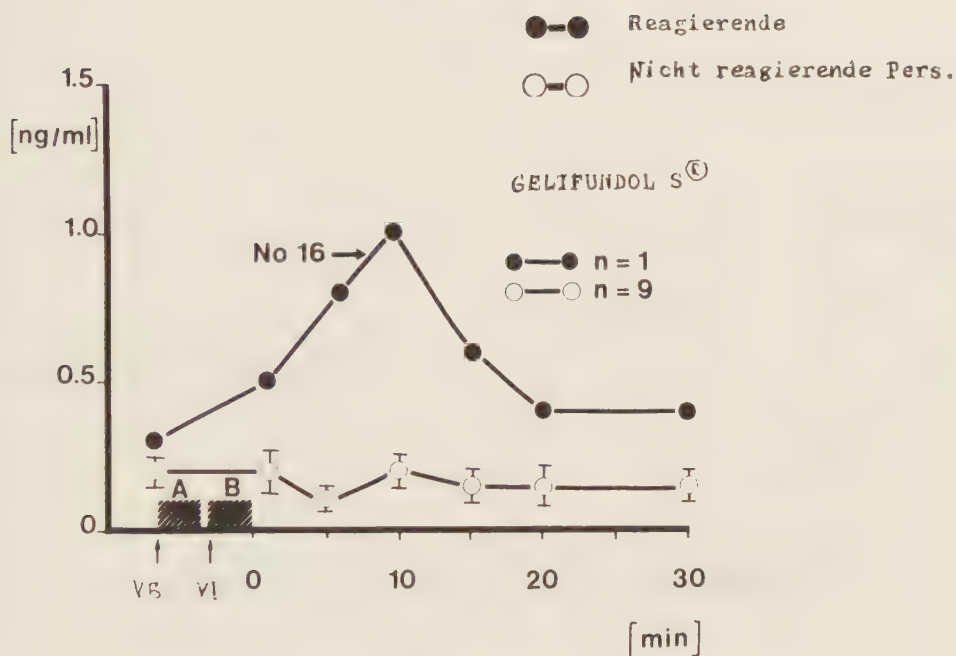
HF: Herzfrequenz

BA: Blutabnahme

I : Infusion



Anlage 8: Plasmahistaminkonzentrationen nach Infusion von HAEMACCEL bei reagierenden und nicht reagierenden Probanden.
 VB: Vor Blutabnahme. A: Blutabnahme
 VI: Vor Infusion. B: Infusion
 No 38, No 3 : Nummern der Probanden (Hauptversuch)

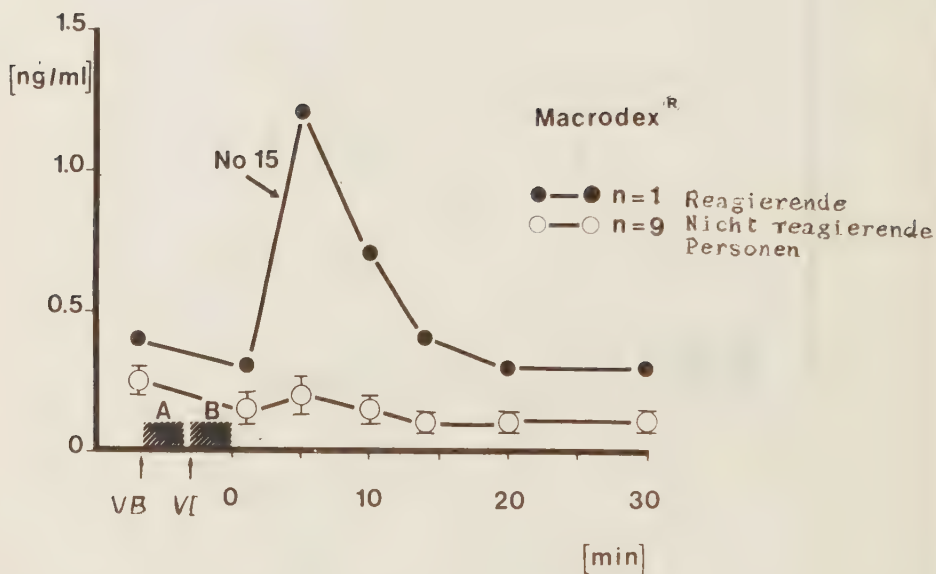


Anlage 9: Plasmahistaminkonzentrationen nach Infusion von GELIFUNDOL bei reagierenden und nicht reagierenden Probanden.

VB: Vor Blutabnahme . A: Blutabnahme

VI: Vor Infusion . B: Infusion

No 16: Nummer des Probanden (Hauptversuch)

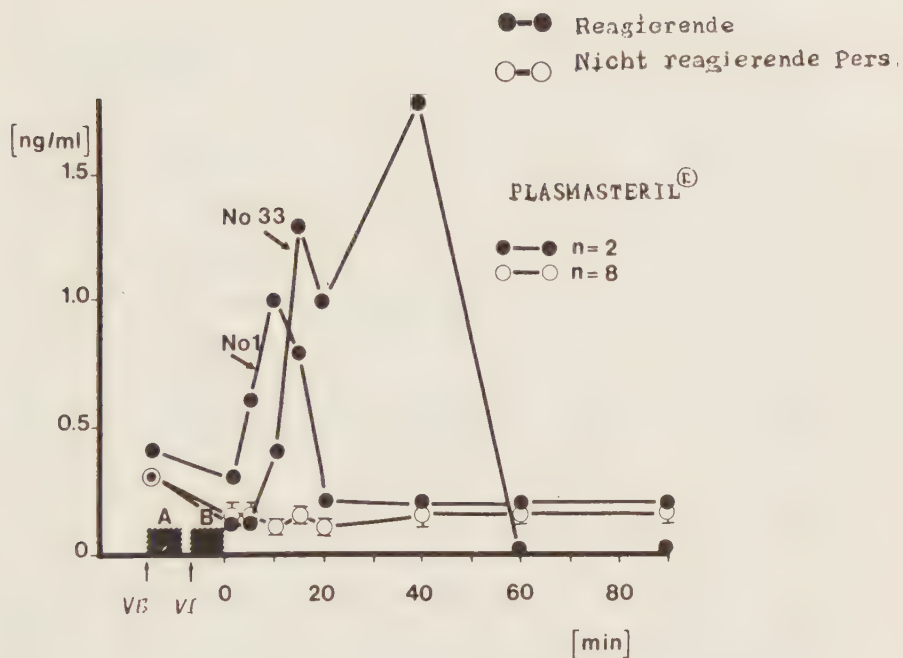


Anlage 10: Plasmahistaminkonzentrationen nach Infusion von MACRODEX bei reagierenden und nicht reagierenden Probanden.

VB: Vor Blutabnahme, A: Blutabnahme.

VI: Vor Infusion, B: Infusion

No 15: Nummer des Probanden (Hauptversuch)



Anlage 11: Plasmahistaminkonzentrationen nach Infusion von PLASMASTERIL bei reagierenden und nicht reagierenden Probanden.
 VB: Vor Blutabnahme. A: Blutabnahme
 VI: Vor Infusion. B: Infusion
 No. 1, No 33: Nummern der Probanden (Hauptversuch)

PR. Nr.	Allergische Disposition	Unvertr. Reaktion
II/5	Vor 5 J. allerg. Dermatitis	-
6	Nentholkrätze	-
8	Allergie-Paß: Hundehaare, Gummi, Schalentiere	-
12	Waschmittelallergie	-
14	Insektenstich - Allergie	-
15	Rezid. allerg. Dermatitiden	-
19	Rhinitis allergica (Pollen)	-
20	Rhinitis allergica (Pollen)	+
33	Ekzem. Kontakt-Dermatitis	-

Anlage 12: Allergische Dispositionen der Probanden des Hauptversuchs.

Klinische Unverträglichkeitsreaktionen auf die Infusion eines Plasmasubstituts bei diesen Personen.

LEBENS LAUF

Marianne Koch, geboren am 19.8.1931 in München als Tochter des Kaufmanns Rudolf Koch und seiner Ehefrau Marie, geb. Aumiller.

- 1938 - 42 Besuch der Volksschule Grünwald bei München
- 1942 - 45 Schülerin der Oberrealschule a.d. Luisenstraße, München
- 1945 - 49 Schülerin der Oberschule f. Mädchen der Armen Schulschwestern am Anger, München
- Juli 1949 Abitur
- 1949 - 53 Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität München
- 1952 Vorphysikum und Physikum
- 1954 Unterbrechung des Studiums. In den folgenden Jahren Tätigkeit bei Film und Fernsehen.
- 1973 Wiederezulassung zum Studium an der Ludwig-Maximilians-Universität München
- 10.6.76 Ärztliche Prüfung
- 1976/77 Medizinalassistentenzeit
- 7.11.77 Approbation als Ärztin
- 15.11.77 -
1. 6.78 Assistentin in der Abteilung f. Anästhesie der Chirurgischen Poliklinik der Universität München
- Seit 15.6.
78 Wissenschaftliche Assistentin der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München

1953 Heirat mit Dr. med. H.G. Freund. Zwei Kinder aus dieser Ehe. Scheidung im Februar 1973. Wiedernahme des Mädchennamens am 12.6.1978.

